



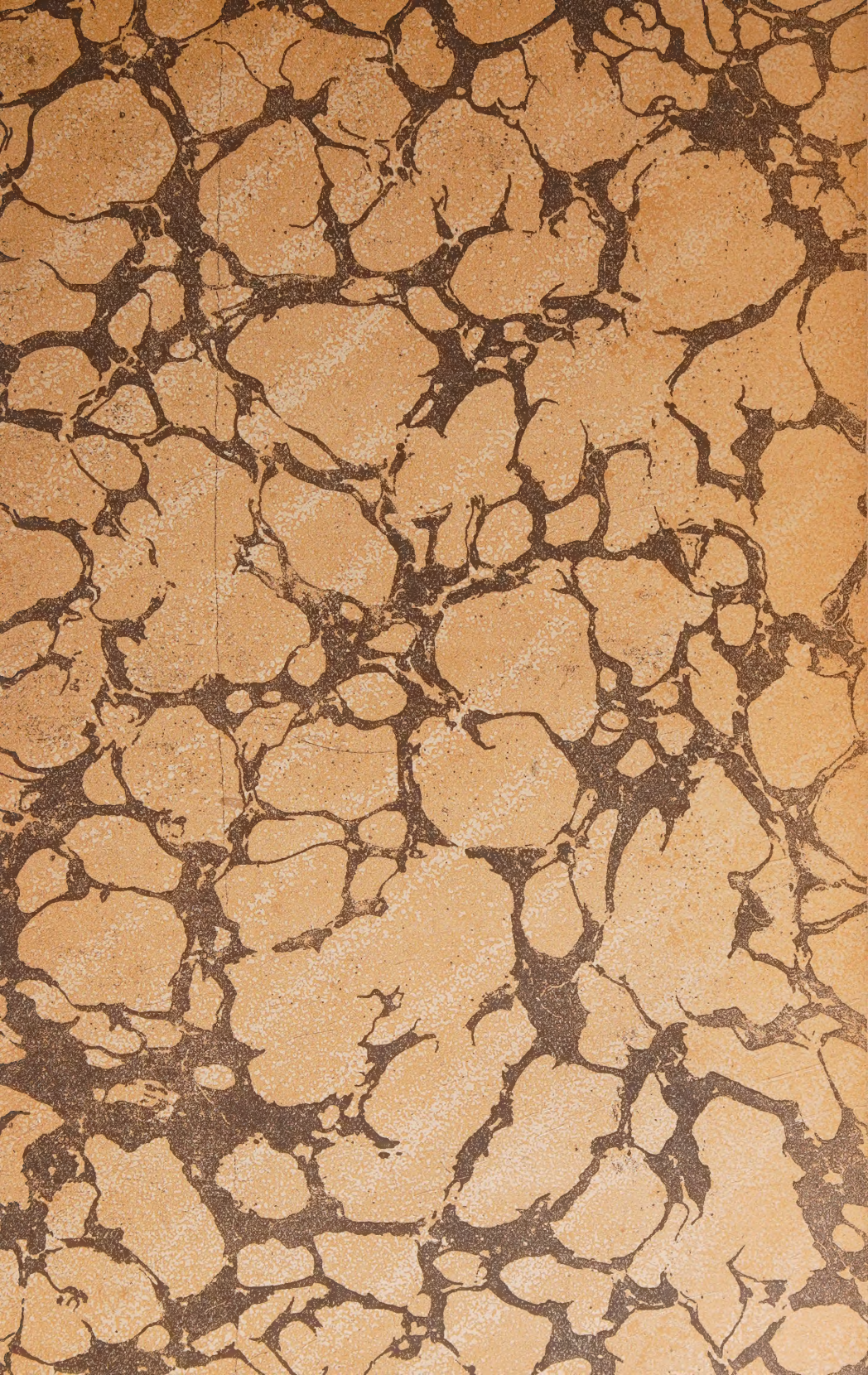
**LANE**

**MEDICAL**



**LIBRARY**

**LEVI COOPER LANE FUND**









Digitized by the Internet Archive  
in 2026

[https://archive.org/details/IA40153709\\_0039](https://archive.org/details/IA40153709_0039)

ANNEE 1940

THÈSE

N° \_\_\_\_\_

335

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

**Charles, Frédéric YVONNEAU**

Né le 8 Décembre 1905, à BLOIS (Loir-et-Cher)

MÉCANISME D'ACTION  
DES  
**ORGANO-SOUFRÉS**

*Président : M. GOUGEROT, Professeur*

Paris 1940

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE  
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1940



ANNEE 1940

# THÈSE

N° \_\_\_\_\_

POUR LE

## DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PRÉSENTÉE PAR

**Charles, Frédéric YVONNEAU**

Né le 8 Décembre 1905, à BLOIS (Loir-et-Cher)

---

# MÉCANISME D'ACTION DES ORGANO-SOUFRÉS

---

*Président : M. GOUGEROT, Professeur*

---

PARIS

LIBRAIRIE LOUIS ARNETTE  
2, RUE CASIMIR-DELAVIGNE, 2

1940

I. — Professeurs

|                                                                         |                             |           |
|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|-----------|
| Anatomie. . . . .                                                       | MM.                         | ROUVIERE. |
| Physiologie . . . . .                                                   | LÉON BINET.                 |           |
| Physique médicale. . . . .                                              | STROHL.                     |           |
| Chimie médicale. . . . .                                                | POLONOVSKI.                 |           |
| Bactériologie. . . . .                                                  | Robert DEBRE.               |           |
| Parasitologie et histoire naturelle médicale. . . . .                   | BRUMPT.                     |           |
| Pathologie et thérapeutique générales . . . . .                         | BAUDOUIN.                   |           |
| Pathologie médicale. . . . .                                            | PASTEUR-VAL-<br>LERY-RADOT. |           |
| Pathologie chirurgicale. . . . .                                        | MONDOR.                     |           |
| Anatomie pathologique. . . . .                                          | LEROUX.                     |           |
| Histologie. . . . .                                                     | CHAMPY.                     |           |
| Pharmacologie et matière médicale. . . . .                              | TIFFENEAU.                  |           |
| Thérapeutique. . . . .                                                  | AUBERTIN.                   |           |
| Hygiène et médecine préventive . . . . .                                | TANON.                      |           |
| Médecine légale . . . . .                                               | BALTHAZARD.                 |           |
| Histoire de la médecine et de la chirurgie . . . . .                    | LEVY-VALENSI.               |           |
| Pathologie expérimentale et comparée. . . . .                           | Henri BENARD.               |           |
| Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . .                       | CHIRAY.                     |           |
| Clinique médicale. . . . .                                              | ABRAMI.                     |           |
|                                                                         | FIESSINGER.                 |           |
|                                                                         | LOEPER.                     |           |
|                                                                         | RATHERY.                    |           |
| Hygiène et clinique de la première enfance. . . . .                     | LEREBoullet.                |           |
| Clinique des maladies des enfants . . . . .                             | NOBECOURT.                  |           |
| Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale . . . . . | LAIGNEL-<br>LAVASTINE.      |           |
| Clinique des maladies cutanées et syphilitiques . . . . .               | GOUGEROT.                   |           |
| Clinique des maladies du système nerveux . . . . .                      | GUILLAIN.                   |           |
| Clinique des maladies infectieuses . . . . .                            | LEMIERRE.                   |           |
| Clinique chirurgicale. . . . .                                          | CUNEO.                      |           |
|                                                                         | GOSSET.                     |           |
|                                                                         | GREGOIRE.                   |           |
|                                                                         | LENORMANT.                  |           |
| Clinique ophtalmologique . . . . .                                      | VELTER.                     |           |
| Clinique urologique. . . . .                                            | CHEVASSU.                   |           |
| Clinique d'accouchements. . . . .                                       | COUVELAIRE.                 |           |
|                                                                         | JEANNIN.                    |           |
| Clinique gynécologique. . . . .                                         | LEVY-SOLAL.                 |           |
| Clinique chirurgicale infantile et orthopédie . . . . .                 | MOCQUOT.                    |           |
| Clinique thérapeutique médicale . . . . .                               | OMBREDANNE.                 |           |
| Clinique oto-rhino-laryngologique. . . . .                              | HERVIER.                    |           |
| Clinique thérapeutique chirurgicale . . . . .                           | LEMAITRE.                   |           |
| Clinique propédeutique. . . . .                                         | Pierre DUVAL.               |           |
| Clinique de la Tuberculose . . . . .                                    | VILLARET.                   |           |
| Clinique chirurgicale orthopédique de l'adulte . . . . .                | TROISIER.                   |           |
| Clinique cardiologie . . . . .                                          | MATHIEU.                    |           |
| Clinique de neuro-chirurgie. . . . .                                    | LAUBRY.                     |           |
| Assistance médico-sociale. . . . .                                      | Clovis VINCENT.             |           |
|                                                                         | N...                        |           |
| Professeurs sans chaire. . . . .                                        | HAZARD.                     |           |
|                                                                         | MULON.                      |           |
|                                                                         | OLIVIER.                    |           |
|                                                                         | SANNIE.                     |           |
|                                                                         | VERNE.                      |           |

II. — Agrégés en exercice

|                   |                             |                          |
|-------------------|-----------------------------|--------------------------|
| MM.               | MM.                         |                          |
| AMELINE . . . . . | DEGREZ (H.)..               | Physique.                |
| BARIETY . . . . . | DESOLLE ....                | Médecine légale.         |
| BERNARD Et..      | DIGONNET ....               | Obstétrique.             |
| BESANÇON (J.)     | DOGNON . . . .              | Physique.                |
| BONNET . . . . .  | FEVRE . . . . .             | Pathologie chirurgicale. |
| BOULANGER ...     | FUNK-<br>BRENTANO...        | Pathologie chirurgicale. |
| BOULIN . . . . .  | GALLIARD ...                | Parasitologie.           |
| BOUET . . . . .   | GARCIN . . . . .            | Pathologie médicale.     |
| BULLIARD . . . .  | Mlle GAUTHIER-<br>VILLARS.. | Anatomie pathologique.   |
| CACHERA . . . . . | GAYET . . . . .             | Physiologie.             |
| CORDIER . . . . . | DE GENNES ....              | Pathologie médicale.     |
| COSTE . . . . .   | GIROUD . . . . .            | Histologie.              |
| COUVELAIRE (R.)   | HAGUENAU ....               | Pathologie médicale.     |
| DELARUE . . . . . |                             |                          |
| DELAY . . . . .   |                             |                          |

| MM.                         |                          |
|-----------------------------|--------------------------|
| HALPHEN .....               | Oto-rhino-laryngologie.  |
| JOANNON .....               | Hygiène.                 |
| LACOMME .....               | Obstétrique.             |
| LANTUEJOUL ..               | Obstétrique.             |
| LAVIER .....                | Parasitologie.           |
| LELONG .....                | Pathologie médicale      |
| LEMAIRE .....               | Pathologie expérimentale |
| LENEGRE .....               | Pathologie médicale.     |
| LEVY (M <sup>re</sup> J.).. | Pharmacologie.           |
| MARCHAL .....               | Pathologie médicale.     |
| MENEGAUX ...                | Pathologie chirurgicale. |
| MOLLARET ....               | Pathologie médicale.     |

| MM.             |                          |
|-----------------|--------------------------|
| MOUQUIN .....   | Pathologie médicale.     |
| PATEL .....     | Pathologie chirurgicale. |
| PETIT .....     |                          |
| DUTAILLIS ..... | Pathologie chirurgicale. |
| RENARD .....    | Ophtalmologie.           |
| RICHT .....     | Physiologie.             |
| SENEQUE .....   | Pathologie chirurgicale. |
| SICARD .....    | Pathologie chirurgicale. |
| SOULIE .....    | Pathologie médicale.     |
| SUREAU .....    | Obstétrique.             |
| TURPIN .....    | Pathologie médicale      |
| WILMOTH .....   | Pathologie chirurgicale. |

### III. — Agrégés rappelés à l'exercice pour le service des examens

| MM.            |                          |
|----------------|--------------------------|
| ALGLAVE .....  | Pathologie chirurgicale. |
| BUSQUET .....  | Pharmacologie.           |
| CHAILLEY-..... |                          |
| BERT .....     | Physiologie.             |
| GUENIOT .....  | Obstétrique.             |

| MM.            |                          |
|----------------|--------------------------|
| HEITZ-BOYER .. | Pathologie chirurgicale. |
| LARDENNOIS ..  | Pathologie chirurgicale. |
| LE LORIER .... | Obstétrique.             |
| NEVEU .....    |                          |
| LEMAIRE .....  | Parasitologie.           |
| VAUDESCAL .... | Obstétrique.             |

### IV. — Agrégés chargés de cours de clinique annexe à titre permanent

| MM.           |                      |
|---------------|----------------------|
| ALAJOUANINE.  | } Clinique médicale. |
| BRULE .....   |                      |
| CATHALA ..... |                      |
| CHABROL ..... |                      |
| CHEVALLIER..  |                      |
| DONZELOT .... |                      |
| DUVOIR .....  |                      |
| GASTINEL .... |                      |
| HUGUENIN .... |                      |
| LAROCHE (G.). |                      |
| LIAN .....    |                      |
| MOREAU .....  |                      |
| PIEDELIEVRE.  |                      |
| SEZARY .....  |                      |

| MM.                        |                         |
|----------------------------|-------------------------|
| BASSET .....               | } Clinique chirurgicale |
| BROCC .....                |                         |
| CADENAT .....              |                         |
| GATELIER .....             |                         |
| DE GAUDART-<br>D'ALLAINES. |                         |
| LEVEUF .....               |                         |
| MOULONGUET.                |                         |
| MOURE .....                |                         |
| QUENU .....                | } Clinique obstétricale |
| ECALLE .....               |                         |
| METZGER .....              |                         |
| PORTES .....               |                         |
| VIGNES .....               |                         |

### V. — Chargés de cours

| MM.                   |                      |
|-----------------------|----------------------|
| CHAILLEY-BERT, agrégé | Education physique   |
| LEDoux-LEBARD .....   | Radiologie clinique. |
| RUPPE .....           | Stomatologie.        |
| WEILL-HALLE .....     | Puériculture.        |

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



**A MES PARENTS**

**A TOUS LES MIENS**

**A MES AMIS**

**A Monsieur le Professeur GOUGEROT**

Professeur de la Clinique des Maladies cutanées et syphilitiques  
Médecin de l'Hôpital Saint-Louis  
Officier de la Légion d'honneur

*Qui nous a fait le grand honneur d'accepter la présidence de cette thèse.*

*En hommage très respectueux de notre profonde admiration.*

**A Monsieur le Docteur C. LEVADITI**

Professeur à l'Institut Pasteur  
Directeur scientifique de l'Institut A. Fournier  
Membre de l'Académie de Médecine  
Officier de la Légion d'honneur

*Dont les travaux ont si largement contribué aux progrès de la chimiothérapie.*

*En hommage respectueux avec nos sentiments très reconnaissants.*

**A Monsieur le Docteur DUREL**

Médecin de l'Hôpital Saint-Lazare

*Qui a été l'inspirateur de cette thèse.  
En gage de notre très cordiale gratitude.*

**A Monsieur le Docteur R.-L. MAYER**

*Qui a bien voulu nous accorder le privilège de nous commenter ses recherches sur le sujet que nous nous étions proposé.*

*Avec l'expression de nos très sincères remerciements.*

A Monsieur le Docteur GUILLAUME-LOUIS

Directeur de l'Ecole de plein exercice de Médecine et de Pharmacie  
de Tours

Chirurgien-Chef de l'Hôpital Général Bretonneau

Membre associé de l'Académie de Chirurgie

Commandeur de la Légion d'honneur

*Dont la grande bienveillance nous fut  
souvent si précieuse au cours de nos études  
médicales.*

*En témoignage de notre très vive reconnaissance.*

A NOS MAITRES DE L'ECOLE DE MEDECINE  
ET DE L'HOPITAL DE TOURS

A NOS MAITRES DE LA FACULTE DE MEDECINE  
ET DES HOPITAUX DE PARIS

## INTRODUCTION

La découverte de l'effet thérapeutique remarquable des organo-soufrés dans certaines infections bactériennes a provoqué un large intérêt et un renouveau d'actualité dans le domaine de la médication chimique des maladies infectieuses.

Dans cette nouvelle ère de la chimiothérapie, les progrès dépendront en grande partie, semble-t-il, de la connaissance du mode d'action de ces médicaments; sans cette connaissance, la recherche de nouveaux produits actifs du point de vue thérapeutique risque de n'être qu'une aventure dirigée principalement par le hasard.

Voilà pourquoi il nous a paru intéressant de réunir quelques données expérimentales et surtout d'insister sur les diverses théories qui, actuellement, se donnent pour but d'expliquer le mécanisme d'action des organo-soufrés.

C'est à dessein que nous n'avons pas suivi, dans le développement du sujet, l'ordre historique. Comme la sulfamide ou les composés qui en dérivent sont, chimiquement parlant, les corps les plus simples et que, d'autre part, certains auteurs voient en eux l'agent thérapeutique directement actif, il nous a semblé logique, après avoir montré comment se posait le pro-

blème de l'action des organo-soufrés, d'exposer d'abord la théorie de l'école de Fourneau, la réfutation de Gley et Girard, le phénomène de la bactériostase, les conceptions qui s'appuient sur ce dernier, puis les idées de Mayer et de Shaffer; il nous a paru préférable, pour la clarté du sujet, de ne traiter qu'ensuite les vues de Levaditi, Domagk, Bürgers et Jeanneney qui, ou bien envisagent surtout le côté biologique de la question, ou bien font appel aux théories qui viennent d'être citées.

## ORIGINES DU PROBLEME

C'est dans un travail paru en 1935 que Gerhard Domagk a fait connaître qu'il est possible de guérir l'infection streptococcique expérimentale de la souris en lui administrant soit par injection sous-cutanée, soit « per os » un composé azoïque : le *chlorhydrate de 4' sulfamido-2-4-diamino-azobenzène* (*Prontosil*). De plus ce même dérivé azoïque possède une action curative remarquable chez l'homme dans quelques infections streptococciques. L'auteur emploie des cultures de streptocoques hémolytiques d'origine humaine. Ces cultures, en bouillon-œuf, âgées de 24 heures, sont administrées à des souris blanches par voie intrapéritonéale à la dose de 3/10 de cc. d'une solution à 1 ‰.

Elles entraînent la mort des animaux non traités en 24 à 48 heures par péritonite ou septicémie streptococciques.

Les animaux ainsi infectés sont répartis en deux lots égaux ; l'un ne subit aucun traitement, quant à l'autre, en lui administrant des doses parfaitement tolérées du composé azoïque, on constate soit une survie prolongée des sujets traités, soit leur guérison définitive. L'examen des frottis de l'exsudat péritonéal révèle une différence frappante entre les témoins et les sujets soumis à l'action du médicament : l'exsudat

est fort riche en streptocoques et contient des leucocytes dégénérés chez les souris témoins. Chez ces dernières on peut trouver également au sein des tissus de nombreux cocci ainsi que des nécroses et des infiltrations inflammatoires d'intensité variable dans les organes les plus divers. Par contre, chez les muridés ayant reçu du *Prontosil*, il y a absence totale de coccus et grande richesse en gros monocytes (rares lymphocytes).

L'auteur a enregistré des résultats comparables dans l'infection staphylococcique du lapin.

Ces expériences furent confirmées par Levaditi et Vaisman, Colebrook et Kenny et par Tréfouël, Nitti, Bovet. Levaditi en particulier, expérimentant sur l'azoïque I (*Prontosil* ou *Rubiazol*) vit que l'effet thérapeutique de ce corps se traduit soit par la guérison définitive des animaux traités, soit par une survie d'une durée éminemment variable de ces sujets qui finissent par succomber à une septicémie streptococcique quelques jours après les témoins. Le pourcentage des stérilisations totales n'a jamais été de 100 %. De plus en infectant les sujets avec des streptocoques de moindre virulence, la proportion des guérisons réalisées est plus faible que celle obtenue en opérant avec des germes hautement virulents. Par contre, l'expérience montre que le *Prontosil in vitro* n'a pas d'action spéciale sur les streptocoques, soit que l'on opère dans de l'eau, dans du bouillon, dans du sérum, dans du sang ou après addition aux cultures d'organes frais de lapin.

Ainsi on se trouve en présence de corps chimiques qui, tout en étant dénués de qualités germicides *in vitro*, exercent une action curative manifeste dans l'organisme vivant.

Ce résultat semblait, pour le moins, paradoxal, si l'on pensait qu'un produit chimique, pour être actif *in vivo* devait l'être également *in vitro*. Mais cette conception est erronée, car cette dissociation des activités *in vivo* et *in vitro* n'est point un fait exceptionnel. Nous allons en citer quelques exemples :

1° Chloral et charbon.

Le chloral inhibe le développement de la bactériodie charbonneuse *in vitro*; elle ne pousse pas sur un milieu additionné d'une petite dose de chloral; mais, si *in vivo* on injecte à un lot de cobayes, animaux très sensibles au charbon, du chloral et de la bactériodie charbonneuse, et à un autre lot de la bactériodie charbonneuse sans chloral, les animaux chloralisés meurent plus vite que les témoins.

2° Sublimé et pneumocoque.

Le pneumocoque ne pousse pas sur un milieu additionné d'une trace de sublimé; or, des syphilitiques saturés de mercure n'échappent pas à la pneumonie.

3° Salicylate de Na.

On fait pousser n'importe quel microbe sur un milieu additionné de salicylate de soude, alors que cette substance est antiseptique *in vivo*.

4° L'iodure de K est très actif dans les mycoses; or, si l'on additionne un milieu glucosé de quelques traces d'iodure de K, le champignon s'y développe merveilleusement.

5° L'arsénobenzol qui est indiscutablement spirillicide cliniquement ne l'est pas *in vitro*.

6° Des corps tels que la trypaflavine sont extrêmement microbicides *in vitro* et pourtant leur action *in vivo* est pratiquement nulle.

D'autre part, des corps très actifs dans les trypanosomiasés ne le sont que fort peu *in vitro*.

Ainsi, le problème se trouvant posé tel qu'il l'était primitivement, nous allons voir comment il a évolué et quelles solutions ont données les différents auteurs qui se sont occupés de la question à mesure que l'on multipliait les expériences et que l'on découvrait de nouveaux corps doués d'activité chimiothérapique.

Traisons, dès maintenant, le cas de la sulfamide.

# THEORIE DE L'ECOLE DE FOURNEAU

## I. — ACTIVITE

### DE LA PARA-AMINO-BENZENE-SULFAMIDE

#### 1) SUR LE STREPTOCOQUE

J. et Mme J. Tréfouël, Nitti et Bovet, en préparant des composés voisins de la sulfamido-chrysoïdine, démontrent l'action curative de la para-amino-benzène-sulfamide (= P. A. B. S. = sulfamide = p-aminophénylsulfamide = sulfonamide = sulfanilamide) dans la streptococcie expérimentale. Cette propriété est confirmée par de nombreux chercheurs : Goissedet, Despois, Galliot, Mayer, Colebrook, Kenny, Buttle, Gray, Stephenson, Long, Bliss, Rosenthal, Parish, Mc Leod, Levaditi et bien d'autres.

La P.A.B.S. par voie buccale ou parentérale protège, tel le Prontosil, des souris ou des lapins contre une infection streptococcique souvent mortelle pour les témoins.

M. et Mme J. Tréfouël, Nitti et Bovet, au cours de leurs expériences, ont pu faire les constatations suivantes :

La P.A.B.S. administrée par voie buccale ou parentérale agit mieux si l'on inocule au sujet un streptoco-

que très virulent plutôt qu'un germe de même espèce mais peu pathogène.

La protection conférée par le médicament peut être définitive pour au moins 50 % des animaux en expérience; pour les autres elle se traduit par un retard marqué de leur mort par rapport à celle des témoins.

L'immunité produite par la P.A.B.S. est de courte durée et ne laisse pas de traces. Des sujets (lapins et souris) déjà traités avec succès succombent à une réinoculation par le streptocoque. D'autre part, ces mêmes animaux peuvent être traités à nouveau efficacement par la P.A.B.S., ce qui prouve qu'il n'y a pas de chimiorésistance.

Le sérum des animaux guéris ne s'est jamais montré, au cours des expériences, doué de pouvoir agglutinant pour le streptocoque utilisé lors de l'infection.

## 2) SUR D'AUTRES GERMES

Il fallait également savoir si l'action antistreptococcique était élective et spécifique ou si d'autres germes y étaient sensibles. Buttle, Gray, et Stéphenon, puis Proom, montrèrent que la P.A.B.S. guérissait la méningococcie chez la souris. Les rapports existant entre le méningocoque et le gonocoque du point de vue bactériologique ont conduit Durel à des résultats intéressants dans le traitement de la blennorragie par la P.A.B.S. L'action de celle-ci fut du reste prouvée par Long, Buttle, Parish, Mc Leod et Stéphenon qui assignèrent un certain effet protecteur à la P.A.B.S. con-

tre le bacille typhique et paratyphique. Rosenthal et ses collaborateurs lui trouvèrent une action appréciable dans la pneumococcie expérimentale. Ce pouvoir antimicrobien a pu être également étendu aux infections à Friedländer, Aertryck, Pasteurella et à staphylocoques pour certains auteurs (R.-L. Mayer).

## II. — ACTION DIRECTE

Mais l'aminophénylsulfamide agit-elle par elle-même, c'est-à-dire directement, ou bien cette action est-elle dévolue à un produit de sa transformation ? C'est à cette première manière de voir que se rangent J. et Mme Tréfouël, Nitti et Bovet qui, tout en invoquant la polyvalence du médicament, apportent dans le cas du streptocoque les arguments suivants :

1° — *In vitro* on constate une action parfois bactéricide mais toujours bactériostatique en opérant avec des dilutions convenables de P.A.B.S. et avec des cultures de streptocoques faites en eau peptonée sucrée.

2° — Si l'on dose la sulfamide dans le sang et le L.C.R., on s'aperçoit que les concentrations trouvées sont du même ordre de grandeur que celles employées dans l'expérience précédente.

3° — L'état réfractaire créé chez l'animal par la P.A.B.S. est en rapport direct avec la concentration de la sulfamide dans le sang et atteint son acmé quand cette concentration est au maximum. Il dispa-

rait dès que le produit est éliminé ; l'animal, à ce moment, redevient aussi sensible à l'infection qu'un sujet neuf ; de même un animal guéri par la chimiothérapie est aussi sensible qu'un témoin vis-à-vis d'une nouvelle infection.

4° — *In vitro* le pouvoir microbien du sang de l'homme ou de l'animal, traités par la sulfamide, est directement proportionnel à sa concentration en P.A. B.S. et disparaît dès que ce corps est éliminé.

Enfin, citons encore deux résultats expérimentaux qui sont ou en faveur d'une action directe du médicament, ou plaident contre l'emploi par l'organisme de ses moyens ordinaires de défense :

a) P. Meunier et F. Nitti, prenant des rats blancs carencés en vitamines A depuis cinq à six semaines, les infectent avec des streptocoques ; puis ils les traitent par une injection sous-cutanée de P.A.B.S. Ils voient alors que la carence en vitamines A, qui joue un rôle important dans les réactions naturelles de l'organisme contre l'infection, n'empêche pas, chez le rat, l'action protectrice de la sulfamide contre une streptococcie expérimentale extrêmement sévère.

b) La splénectomie ne modifie pas le pouvoir thérapeutique du produit ainsi que Gross l'a montré.

Il serait cependant difficile de conclure que l'organisme animal assiste indifférent à cette lutte entre le germe et la sulfamide dont le résultat final sera la vie ou la mort de l'être infecté.

Gley a montré que l'association de la sérothérapie à l'administration de sulfamide permettait de confé-

rer à la souris, vis-à-vis d'une infection méningococcique expérimentale particulièrement intense, un état de résistance très supérieur à celui que donne chacune de ces deux médications prise isolément.

Des expériences de H. Loewenthal portant sur le traitement combiné du sérum et de la sulfamide dans l'infection streptococcique de la souris viennent encore confirmer cette manière de voir. Pour cet auteur le sérum spécifique et la P.A.B.S. ont une action synergique. Les agents chimiothérapiques doivent surtout exercer leur efficacité en agissant sur les bactéries plutôt qu'en stimulant la défense de l'organisme. Quant au sérum, il rendrait les germes sensibles à la phagocytose.

D'autre part, dans quelques maladies telles que la gonococcie, un certain degré d'immunité acquise est un facteur important de défense : tel est l'avis de Cokkinis, quand il insiste sur la nécessité d'obtenir une immunité avant de faire agir le produit chimique dans le traitement de la blennorrhagie. Fritz Meyer émet également une opinion analogue car pour lui la sulfamide n'agit que dans les organismes qui possèdent une certaine résistance naturelle. Celle-ci pourrait, dans certains cas, être augmentée par l'adjonction d'autres moyens thérapeutiques : transfusion, vitamines, etc.

Mais le rôle effectif de ces facteurs d'immunité naturelle ou acquise est encore loin d'être démontré et des recherches approfondies donneront peut-être un jour la clef de cet important problème.

Ainsi, les streptocoques, altérés, inhibés dans leur croissance et intoxiqués à divers degrés par l'action directe de la sulfamide, n'offraient plus aux facteurs extérieurs qu'une résistance amoindrie; c'est à ce moment qu'interviennent dans la lutte entre l'infection et l'organisme les facteurs naturels de défense et en particulier la phagocytose.

Les élèves de l'Ecole de Fourneau concluent donc que :

L'action de la P.A.B.S. est une action directe en ce sens :

1) — Qu'elle est réalisée par la P.A.B.S. elle-même et non par un produit de transformation de sa molécule.

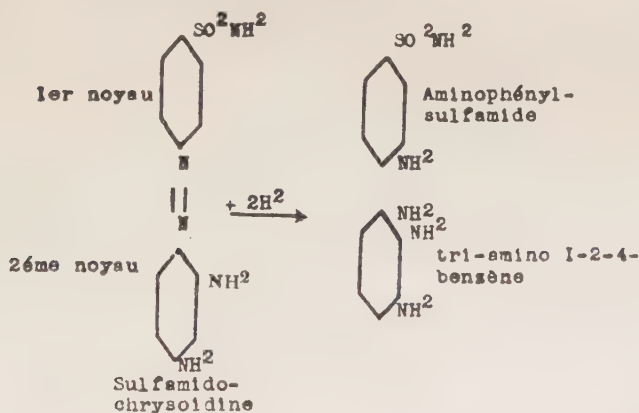
2) Qu'elle s'exerce sur le streptocoque ou sur l'agent pathogène lui-même qu'elle peut tuer (action bactéricide) ou dont elle est susceptible de diminuer la vitalité (action bactériostatique). Les germes microbiens se trouvent alors particulièrement vulnérables; ils sont secondairement détruits et éliminés par les processus normaux de défense de l'organisme.

### III. — THEORIE DE LA SCISSURE

#### 1° SON EXPOSÉ.

M. et Mme J. Tréfouël, Nitti et Bovet, en étudiant systématiquement une série de colorants apparentés au Prontosil, isolèrent des corps comme les 1093, 1101,

1102, 1103, 1108 et 1136. Ces expérimentateurs furent très surpris de constater que presque tous ces produits bien que très différents du *Prontosil* et différents les uns des autres au point de vue des propriétés chimiques et physiques, avaient cependant des effets antistreptococciques très analogues. Mais ils se rendirent compte que ces composés sulfamidés, à l'inverse de la P.A.B.S., ne sont point directement actifs. Ils furent ainsi naturellement amenés à reprendre l'hypothèse suivante déjà émise par Heidelberger et Jacobs en 1919 : l'activité des azoïques sulfamidés découlerait uniquement de la présence dans leur molécule du radical parasulfamide et dans l'organisme de la réduction portant sur la double liaison azoïque qui libèrerait la sulfamide selon la réaction :



## 2° SON ARGUMENTATION.

Cette théorie de l'Ecole de Fourneau, également dite théorie de la scissure, est basée sur des considérations de divers ordres :

A) — *Considérations d'ordre chimique.*

a) On sait, en chimiothérapie, que la moindre modification moléculaire entraîne des changements profonds dans le pouvoir thérapeutique : un exemple frappant, fourni par la série de l'arsenic pentavalent, est celui du 309 Fourneau. Dans le cas de la sulfamidochrysoïdine, on peut faire varier profondément la nature et la place des fonctions du deuxième noyau sans diminuer notablement le pouvoir antistreptococcique. Par contre, toute modification portant sur le premier noyau et surtout celles qui ont pour effet de changer la position des fonctions, diminue notablement ou font disparaître complètement l'action thérapeutique.

Ainsi la P.A.B.S. est très active, le dérivé méta est inactif et la sulfamide 1- diamine 3-4 est presque inactive.

b) — Un autre argument a été fourni par Bliss et Long démontrant la possibilité de réduire *in vitro* le *Prontosil* soluble par adjonction de chlorhydrate de cystéine de poudre de manganèse et de streptocoques tués; le produit obtenu est à la fois bactériostatique dans le tube à essai et curatif dans l'organisme de la souris infectée par le streptocoque hémolytique. Mais ces auteurs ajoutent qu'il n'y a pas de preuve chimique montrant l'identité du produit de cette réduction et de la P.A.B.S.

c) — L'élimination de cette dernière par l'urine, chez les animaux auxquels on administre des azoïques par voie sous-cutanée ou per os, a été démontrée

par Füller, Marshall, Emerson et Cutting, Stewart, Rourke, Allen, etc.

d) — Enfin la sulfamide a pu être obtenue à l'état cristallisé et dosée dans l'urine et dans le sang de malades traités par elle (Marshall, Emerson, Cutting) et par du *Prontosil* (Füller).

B) — *Considérations d'ordre biologique.*

a) — La sulfamidochrysoïdine provoque chez l'animal des phénomènes d'ordre allergique. Injecté par voie intradermique, selon la technique de Landsteiner et Jacobs, ce corps sensibilise constamment le cobaye. Par contre, la P.A.B.S. s'est montrée, dans les mêmes conditions expérimentales, dénuée de ce pouvoir sensibilisant. Si la sulfamidochrysoïdine se coupe dans l'organisme, elle doit libérer à côté de la sulfamide une triamine aromatique : le triamino 1-2-4 benzène. Or les animaux, sensibilisés à la sulfamidochrysoïdine, le sont non seulement à cet azoïque mais encore à cette triamine tandis qu'ils ne le sont ni à la P.A.B.S. ni aux dérivés azoïques dont les fonctions amines du deuxième noyau ont été remplacées par des fonctions phénoliques.

Il y a plus : si l'on sensibilise des cobayes à la triamine ces animaux réagissent non seulement à ce corps mais encore au *Prontosil*.

En admettant que les réactions de sensibilisation soient spécifiques, le résultat de ces expériences croisées implique la libération intratissulaire du triaminobenzène.

b) — Enfin, argument négatif, le *Prontosil* ne possède pas d'action *in vitro*, comme l'ont montré Domagk, Colebrook, Buttle et O'Méara.

#### IV. — MECANISME D'ACTIVITE DES AZOÏQUES SULFAMIDES

D'après F. Nitti et D. Bovet, la réduction et la coupure des azoïques dans l'organisme ne se produit pas seulement sous l'influence de la flore intestinale mais elle apparaît également, dans certains cas, après injection intraveineuse. Ainsi Füller a signalé la présence de la P.A.B.S. dans les urines et dans le sang après l'administration de la sulfamidochrysoïdine par voie buccale ou de l'azoïque soluble par voie sous-cutanée.

De plus, dans l'activité des azoïques, le seuil et la rapidité de la réduction jouent un rôle essentiel mais non suffisant. Il ne faut pas oublier, en effet, que parallèlement à la réduction des azoïques type *Prontosil*, l'organisme poursuit l'élimination du constituant actif ainsi libéré et que cet état d'équilibre variant avec chaque individu, permet ou non d'obtenir la concentration en produits actifs nécessaires pour amener la guérison.

#### V. — CONCLUSIONS

Les différents corps employés en chimiothérapie antistreptococcique azoïques ou incolores, agissent en libérant de la P.A.B.S.

Ce corps, pour l'instant, est le plus actif de la série, du moins chez l'animal. Il est bactériostatique *in vitro* pour le strectocoque et le sang des malades et des animaux traités acquiert cette même propriété.

Mais la théorie émise par l'Ecole de Fourneau a soulevé quelques objections : d'abord Gley et Girard lui opposent une suite de réfutations que nous allons rapporter ; ensuite, la bactériostase, qui est un des principaux arguments de la théorie de Tréfouel, est loin d'être admise par tous les auteurs.



## THEORIE DE GLEY ET GIRARD

### I. — REFUTATION DE LA THEORIE DE TREFOUEL

Girard apporte contre l'hypothèse de l'école de Fourneau la série des arguments qui vont suivre :

1°) R.-L. Mayer et Goissedet ont établi qu'en fixant un radical benzyle sur l'atome de N de la P.A.B.S., on exaltait ses propriétés thérapeutiques chez la souris. Des expériences de Girard confirmèrent ces résultats lorsque cette substance était administrée par voie sous-cutanée.

Mais pour Gley et Girard, la scission de la sulfamidochrysoïdine ne peut se faire que dans l'intestin sous l'influence des fermentations bactériennes. Pour soutenir cette assertion, les auteurs se basent sur les expériences de Sisley et Porcher qui ont montré autrefois pour la chrysoïdine la réalité de ce fait. Celui-ci fut confirmé par Kellner, puis par Füller en ce qui concerne la sulfamidochrysoïdine. Par contre cette réaction de scissure ne s'effectuerait pas dans le *milieu intérieur* : Kellner a constaté, en effet, que les urines d'animaux ayant reçu de la sulfamidochrysoïdine par *voie parentérale* ne contenaient pas de corps diazotables, donc pas de P.A.B.S. ni de triamino-benzène. Gley et Girard ont donc tout lieu de penser que cette

loi est générale et s'applique également à d'autres composés sulfamidés.

Ainsi, d'après Mayer et Goissedet, comme on vient de le voir, il est possible d'accroître le pouvoir curatif de la P.A.B.S. en alourdissant sa molécule d'un poids presque égal par l'adjonction d'un radical inerte. Dans les conditions envisagées par Girard, l'organisme n'ayant apparemment aucune possibilité d'opérer la scissure cet accroissement de la puissance curative du médicament cadre mal avec l'hypothèse de Tréfouël.

2°) Se plaçant ensuite au point de vue quantitatif, ces mêmes auteurs ont trouvé d'après des expériences faites en collaboration avec Kellner que la valeur de la P.A.B.S. éliminée par l'organisme au cours d'un traitement par la sulfamidochrysoïdine était trop faible pour étayer sérieusement les vues des chercheurs de l'Institut Pasteur.

3° L'Ecole de Fourneau en France, Buttle et ses collaborateurs en Angleterre, Long et Bliss, Rosenthal en Amérique, ont rapporté quelques expériences parcelaires qui paraissent établir la supériorité d'action de l'aminosulfamide sur les colorants azoïques sulfamidés.

Mais dans ces expériences, tantôt les deux substances comparées furent introduites suivant des modes d'administration différents (solution aqueuse contre suspension huileuse) (Rosenthal), tantôt les doses de colorants données furent si élevées (Long et Bliss) que l'optimum thérapeutique fut largement dépassé.

Dans tous les cas, les expériences furent conduites sur de très petites séries (six à douze animaux).

Aux conclusions de Tréfouël, Nitti, Bovet, s'opposent d'une manière formelle les résultats expérimentaux que Girard a recueillis d'une part en collaboration avec Levaditi et Vaisman, d'autre part avec Gley. Les souches utilisées pour ces travaux furent différentes de celles préférées par les auteurs étrangers. Ceux-ci avaient employé des souches de virulence extraordinairement exaltée, alors que dans le cas présent on s'est adressé à des germes de virulence notablement inférieure. Les inoculations furent donc faites avec des quantités de microbes bien supérieures à celles utilisées par les protagonistes de l'aminosulfamide. On sait que ces derniers considèrent l'inoculation d'un grand nombre de microorganismes comme défavorable à la conduite des essais aussi bien *in vivo* qu'*in vitro*. Girard estime au contraire qu'on se rapproche ainsi davantage de la thérapeutique humaine.

Ainsi, le même auteur a montré que l'aminosulfamide se révélerait manifestement moins active que les azoïques correspondants introduits en thérapeutique : la sulfamidochrysoïdine (*Prontosil* et *Rubiazol ancien*) et la carboxysulfamidochrysoïdine (*Rubiazol actuel*) ; cette règle ne souffre aucune exception quels que soient la dose utilisée, son mode de fractionnement ou la voie d'administration choisie. Par exemple, en donnant la sulfamidochrysoïdine et la P.A.B.S. selon un mode et à des doses identiques, Girard a ob-

tenu dans le premier cas 58 % de survies définitives et 8 % seulement dans le second. De plus, si conformément à l'hypothèse de Tréfouël, l'azoïque n'agissait dans l'organisme qu'après sa scissure en P.A.B.S. il n'en pourrait engendrer que 52 % de son propre poids. Or, dans des expériences conduites parallèlement en augmentant la dose de sulfamide par rapport à celle de la sulfamidochrysoïdine, on voit le pourcentage des survies s'élever chez les animaux traités par la P.A.B.S.; l'égalité d'action n'est réalisée qu'avec des doses de P.A.B.S. deux à trois fois supérieures à celles du colorant azoïque. Levaditi et Vaisman ont également obtenu des résultats comparables.

4°) L'azo-benzène disulfamide = azosulfamide donne par hydrogénation et coupure deux molécules d'amino-sulfamide. Ce corps préparé par Girard fut expérimenté par Levaditi et Vaisman. Ceux-ci ont montré qu'il est doué d'un pouvoir antistreptococcique très faible par rapport à la P.A.B.S.

5°) En opérant sur les souris infectées par le gonocoque selon la méthode de Levaditi et Vaisman on voit que l'amino-sulfamide peut sauver 50 % des animaux inoculés; par contre les azoïques qui en dérivent sont presque complètement inactifs.

Il paraît impossible de soutenir que l'organisme de la souris possède le pouvoir de scinder les azoïques lorsqu'il est infecté par le streptocoque et perd cette faculté quand l'agent inoculé est le gonocoque.

6°) Gley et Girard ont montré qu'un dérivé de la sulfamidochrysoïdine, la carboxy-sulfamidochrysoïdi-

ne avait une action environ deux fois plus forte que celle de la sulfamidochrysoïdine. Or, le premier corps qui diffère seulement du deuxième par l'adjonction d'une fonction acide organique, fournit par réduction sensiblement la même quantité de P.A.B.S.

Pour répondre à ce dernier argument, Tréfouël, Nititi, Bovet, font remarquer que la coupure des azoïques dans l'organisme n'est pas instantanée et ils s'expriment en ces termes :

« La nature de la deuxième partie de la molécule peut jouer un rôle dans la répartition de l'azoïque, dans la facilité de sa coupure par réduction, laquelle, plus ou moins rapide, plus ou moins complète, conditionne la libération de la sulfamide ; l'activité de cette dernière dépend en effet de sa vitesse d'élimination ainsi que le prouvent les expériences de Montestruc qui obtient sur le lapin à doses égales des résultats très supérieurs en utilisant des émulsions huileuses de P.A.B.S. On peut certes nier a priori l'influence du deuxième noyau lié à l'aminophénylsulfamide par une fonction azoïque mais on est obligé cependant de reconnaître que jusqu'ici, aucun des azoïques proposés ne s'est trouvé supérieur à la sulfamide en ce qui concerne les infections expérimentales. »

(Remarquons, qu'en émulsion huileuse, la résorption du médicament est plus lente et plus progressive.)

Mais, aux expériences de Montestruc, Gley et Girard, opposent un effet identique, observable avec les azoïques : Levaditi et Vaisman ont relaté une expé-

rience dans laquelle un résultat très brillant avait été obtenu avec la sulfamidochrysoïdine administrée en solution huileuse et de son côté, Gley l'a observé avec un autre azoïque : l'acide sulfamido-phényl-azonaphtol-acétylamino-disulfonique injecté en suspension huileuse.

7°) Gley et Girard, en cultivant des streptocoques en présence d'un azoïque sulfamidé ou de la P.A.B.S. ont constaté que ces germes perdent en partie leur activité pathogène pour la souris, mais la récupèrent lors du premier passage sur un milieu de culture exempt de ces substances. Ainsi aucune différence n'apparaît entre la sulfamidochrysoïdine et la P. A. B. S.; il est donc inutile d'invoquer la libération de la deuxième pour expliquer les propriétés de la première.

Les arguments qui viennent d'être rapportés ont fait abandonner à Gley et Girard l'hypothèse selon laquelle l'action de la sulfamidochrysoïdine serait due à la libération de P.A.B.S.. Nous croyons, disent-ils, que cette dernière est seulement le noyau actif des dérivés azoïques antistreptococciques, mais nous pensons que ce noyau peut rester actif à l'état de combinaison avec une autre molécule. Il existe par ailleurs de nombreux résultats expérimentaux établissant que la substitution partielle ou même complète des atomes d'hydrogène du groupe amine ne fait pas disparaître l'activité thérapeutique, même lorsque les processus chimiques de l'organisme sont impuissants à éliminer les radicaux substituants.

8°) Au reste la P.A.B.S. et les azoïques qui en dérivent ne sont pas les seuls corps actifs vis-à-vis des streptocoques; Buttle et ses collaborateurs ont montré que la p p'-diamino-diphényl-sulfone possède également cette propriété.

P. Gley a fait une constatation analogue avec l'acide p-acétyl-aminobenzène-sulfonique et le p-acétyl-amino-thiophénol.

Il résulte de ces faits que le soufre introduit dans des molécules organiques à l'état de plusieurs fonctions différentes peut conférer à ces molécules l'action antistreptococcique.

CONCLUSION. — Il n'est donc plus possible en présence de ces données de soutenir que les composés organiques doués d'activité doivent celle-ci à la P.A.B.S. qu'ils peuvent libérer.

Comme Gley et Girard n'admettent pas l'hypothèse de l'école de Fourneau, voyons comment ils envisagent le mécanisme d'action des organo-soufrés.

## II. — MODE D'ACTION D'APRES GIRARD

Considérons la structure moléculaire des composés azoïques sulfamidés : la sulfamidochrysoïdine par exemple : (voir page 23). Seul le noyau I est porteur du groupement fonctionnel sulfamidé, vecteur de l'activité thérapeutique. C'est du noyau II, par contre, que dépend l'aptitude tinctoriale ou, d'une manière plus générale, l'aptitude de la substance à se fixer comme

à se concentrer électivement sur tel ou tel tissu de l'organisme vivant : sur le système réticulo-endothélial par exemple et probablement aussi sur les corps microbiens eux-mêmes. Cette concentration de la substance active sur les corps microbiens, grâce aux propriétés du noyau II, est, à la vérité, la seule hypothèse qui puisse expliquer les différences d'action sur les infections streptococciques et gonococciques qui ont déjà été signalées. Elle est en parfait accord avec cette électivité tinctoriale des microbes. Si on introduit dans le noyau I un groupement acide, la propriété thérapeutique disparaît; si, par contre, on fixe celui-ci en position convenable sur le noyau II, Girard a démontré avec P. Gley que le pouvoir antistreptococcique est exalté. Cet accroissement d'activité n'est pas très net avec les souches de haute virulence; il est par contre manifeste avec les souches de virulence moyenne qui sont responsables du plus grand nombre des streptococcies humaines. L'expérience a montré que le pourcentage des survies définitives était de 39 % dans la série des animaux traités par la sulfamidochrysoïdine contre 66 % dans celle des sujets ayant reçu du Rubiazol.

Cette carboxylation de l'azoïque, si avantageuse dans le cas du streptocoque, semble moins favorable dans le cas du méningocoque : c'est un nouvel exemple du tropisme microbien particulier des colorants.

Etant donné le faible pouvoir bactériostatique des composés aromatiques connus par leur haute activité curative dans les infections microbiennes, Girard pense que ces corps n'agiraient qu'après un certain nom-

bre de transformations chimiques s'effectuant soit dans l'organisme animal, soit, ce qui est moins probable, dans le corps microbien lui-même. Considérant que les groupements fonctionnels, nécessaires à l'activité thérapeutique sont toujours situés en position para, les auteurs ont été amenés à envisager l'hypothèse d'une oxydation aboutissant à une transformation quinoïde de la molécule analogue à celle que subit la tyrosine dans sa dégradation *in vivo*. On connaît par ailleurs des composés aromatiques sulfurés à structure quinoïde (sulfoquinone).

A l'appui de cette hypothèse, Levaditi, Girard et Vaisman ont montré expérimentalement le pouvoir curatif de certains dérivés benzéniques non soufrés ayant comme caractère commun la faculté de subir par voie d'oxydation la modification quinoïde :

Ainsi, l'hydroquinone, la diacétylhydroquinone et le 4-4' dioxiazobenzène agissent curativement dans les toxi-infections gonococciques et méningococciques expérimentales. Ils possèdent également des propriétés antiendotoxiques vis-à-vis du gonocoque.

A quelques exceptions près, l'hypothèse d'après laquelle l'activité curative pourrait être due à une transformation quinonique des composés thérapeutiquement actifs n'est point en contradiction avec les résultats expérimentaux.

Après avoir relaté les objections faites par Gley et Girard, voyons quelles sont les opinions formulées au sujet des phénomènes de bactériostase qui forment l'un des principaux appuis de la théorie de l'Ecole de Fourneau.



## PHENOMENE DE BACTERIOSTASE

### DONNEES ENREGISTREES PAR LES DIVERS AUTEURS SELON LES ESPECES BACTERIENNES CONSIDEREES

#### I) STREPTOCOQUES

A) *Composés sulfamidés.* — Dans les recherches, on a employé le plus souvent le streptocoque hémolytique. Ce sont Colebrook, Buttle et O'Méara qui ont découvert la bactériostase antistreptococcique : ces auteurs ont constaté que :

1°) — Le streptocoque pousse bien dans un mélange d'azoïque sulfamidé solubilisé et de sérum humain ; par contre, son développement est retardé, mais non supprimé, en présence de sérums d'animaux ou de sujets humains, traités au préalable avec un tel azoïque (Colebrook et Kenny).

De plus, si l'on mélange soit du bouillon, soit du sang défibriné d'homme, de lapin, de cobaye ou de souris, à des quantités adéquates d'une solution de P.A.B.S. et si l'on ensemence le mélange avec des *quantités minimales* de streptocoques (quelques unités) on constate, par différentes méthodes, qu'un phénomène bactériostatique, ou même véritablement bactéricide, apparaît surtout, si le sang n'a pas été débar-

rassé des leucocytes qu'il contenait. Il y a soit retard dans la pullulation de ces quelques germes, soit stérilisation totale. Mais ceci est loin d'être comparable à une véritable action antiseptique, par exemple, celle exercée dans les mêmes conditions par la trypaflavine ou la proflavine, lesquelles, à de très faibles concentrations, dévitalisent une quantité infiniment plus grande de germes.

Ces expérimentateurs ont constaté la même activité bactériostatique ou bactéricide en utilisant le sang de sujets humains, de singes, de lapins ou de souris, traités au préalable par l'un des corps azoïques sulfamidés actifs ou par la P.A.B.S. elle-même.

Dans ces conditions, le sang humain et celui des simiens se révèle plus actif que le sang de la souris ou du lapin, les deux premiers liquides hématiques étant, par eux-mêmes, manifestement plus bactéricides que les deux derniers (lapin, souris).

2°) — Long et Bliss confirment ses résultats montrant que la P.A.B.S. exerce une action bactériostatique incontestable sur le streptocoque à la concentration de 1/10.000 en présence de 50 % de sérum de cheval. La bactériostatie ne se déclare qu'après une phase incipiente de pullulation microbienne (2 heures).

3°) — Hoare détermine à la fois le pouvoir bactériostatique du sang de malade traité par la P.A.B.S., le *Prontosil* et le *Prontosil soluble*, ainsi que la teneur du même sang en sulfamide. Chez certains sujets, une heure déjà après le traitement, le sang de-

vient bactériostatique ; il peut contenir de 1/26.000 à 1/200.000 d'amine libre. La concentration maxima active *in vitro* est de 1/16.000 sans qu'il y ait toujours un rapport direct entre cette concentration et l'intensité de la bactériostatie. L'analyse du phénomène prouve que cette bactériostase est attribuable au sérum et non aux leucocytes. Cependant, le sang total agit mieux que le sérum sulfamidé.

D'après les expériences de Mellon et Bambas, il semblerait que si le véhicule de la P.A.B.S. est, soit l'eau physiologique, soit le sérum sanguin, l'effet bactériostatique est meilleur que si ce composé est suspendu au préalable dans du bouillon.

B) *Composés non sulfamidés.* — Les dérivés benzéniques sulfamidés ne sont pas les seuls à être actifs. Les sulfones agissent aussi curativement dans les infections streptococciques.

D'après Buttle, Stéphenon, Smith, Dewing et Foster la diaminodiphénylsulfone, administrée *per os* au singe (Rhésus silénus) à la dose de 1 gramme, crée un pouvoir bactériostatique antistreptococcique du sang précoce et durable ; ce pouvoir est plus tardif et disparaît plus rapidement avec la sulfamide.

Des expériences *in vitro* et *in vivo* (chez l'homme) confirment ces données : elles montrent que dans l'ensemble les propriétés bactériostatiques de la sulfone surpassent celles de P.A.B.S.

Fleming étudie les propriétés bactériostatiques de l' $\alpha$ (P.A.B.S.)-pyridine à l'égard du pneumocoque et du streptocoque et constate que la bactériostase n'est

pas suivie de bactéricidie. Cette action bactériostatique est confirmée par Maegraith et Vollum pour le streptocoque viridans, mais à la condition d'opérer en présence de sang humain défibriné. Pour ces auteurs ce composé serait sans activité en l'absence de leucocytes ; il en serait de même pour la P.A.B.S. Des résultats très analogues découlent des recherches de F. Meersseman, M. Duval, J. Grégoire et A. Collumbel.

D'après Weinberg, Mellon et Shinn d'une part, Bambas de l'autre, le L.C.R. des malades traités par des dérivés sulfamidés est bactériostatique (méningite streptococcique).

En résumé : la bactériostase de la sulfamide et de la sulfone est hors de conteste ; par contre, celle des chrysoïdines sulfamidées est nulle ou peu s'en faut.

## II) PNEUMOCOQUE.

D'après Rosenthal, la sulfamide à la concentration de 1/1.000 arrête le développement du pneumocoque et tue même le germe alors qu'à la concentration de 1/100.000 et de 1/500.000 l'effet est moindre ou nul. L'auteur insiste sur ces deux faits : 1°) L'activité curative du médicament est plus marquée à l'égard du streptocoque que vis-à-vis du pneumocoque et cependant, c'est l'inverse que l'on constate dans les expériences bactériologiques. 2°) L'acétylation et la diazotation de la sulfamide suppriment à la fois son effet antistreptococcique chez l'animal et bactériostatique *in vitro*, ce qui inciterait à penser qu'il y a une relation entre l'action *in vivo* et l'action *in vitro*.

### III) MÉNINGOCOQUE.

Activité manifeste d'après Branham et Neter. Ce dernier auteur remarque que le L.C.R. des malades atteints de méningite cérébrospinale, placé à 37°, révèle une multiplication active des germes. Il suffit d'ajouter à ce liquide 800 mgr., voire même 8 mgr. de sulfamide pour constater un arrêt de cette multiplication.

### IV) GONOCOQUE.

La technique de Felke permettrait d'apprécier le comportement des diverses souches de gonocoques, fraîchement isolées chez l'homme, vis-à-vis de l'*Ulliron* ou de la P.A.B.S., par des réactions bactériostatiques effectuées *in vitro*. Elle révélerait un certain parallélisme entre la chimiorésistance chez les blennorragiques, traités avec ces composés, et la même chimiorésistance de leurs gonocoques. Ce fait est particulièrement intéressant car il peut expliquer l'échec de la thérapeutique purement médicamenteuse selon le malade et la période de la maladie.

Par contre, pour A. Cohn, les souches isolées de malades qui ont réagi à la sulfamide en clinique et celles provenant de malades qui ont résisté semblent se comporter de la même façon vis-à-vis de la sulfamide *in vitro*.

Par ailleurs, Levaditi et Vaisman ont relaté des expériences montrant que divers composés aromatiques sulfamidés, sulfonés ou sulfoxydés agissent sur le go-

nocoque *in vitro*. Cependant, cette activité microbicide varie avec les souches utilisées.

Domagk établit que le sel sodique de l'Uliron est nettement bactéricide à l'égard du gonocoque mais qu'il n'en est pas de même de la chrysoïdine sulfamidée. Pour la P.A.B.S., les effets bactériostatiques ou microbicides *in vitro* varient d'une souche gonococcique à l'autre sans qu'il y ait corrélation entre ces effets et les résultats cliniques.

#### V) AUTRES BACTÉRIES.

Elles paraissent en général résistantes à l'action bactériostatique exercée par la P.A.B.S.

Pour le staphylocoque, Bosse, avec le Prontosil, ne constate pas d'effet microbicide mais une certaine neutralisation de la staphylolysine hémolytique. En présence de chrysoïdine sulfamidée il y aurait diminution de l'activité pathogène du germe cultivé (absorption de la couleur : colonies roses).

Domagk observe l'influence de l'Uliron sur le Cl. Welchii.

### AUTEURS Niant L'ACTION BACTERIOSTATIQUE DE LA P. A. B. S.

1°) Britton opère avec la sulfamide, la *septazine*, et la *soluseptazine* en se servant d'un très grand nombre de germes (typhiques, paratyphiques, entériques, coli, *protéus vulgaris*, *Aertrycke*, dysentérique, *Bruc.* abor-

tus, staphylo, strepto hémolytique, etc). Il ne constate pas d'action bactériostatique ou bactéricide excepté pour le *St. viridans* et quelques souches de pneumocoques. L'auteur conclut de l'étude de l'action de cinq dérivés de la sulfamide opérant sur cinquante souches de ces divers microorganismes : seul le streptocoque viridans et des pneumocoques de type 1 et 2 et aussi du groupe 4 ont révélé un effet appréciable.

2°) Pour Osgood et Powel, la sulfamide à concentration égale ou inférieure à 1 ‰ n'inactive pas sensiblement *in vitro* le streptocoque  $\beta$  hémolytique, le staphylocoque doré hémolytique, le clostridium de l'œdème malin, le clostridium tétanique ou le bacille *perfringens*.

3°) Bürgers, se plaçant dans des conditions expérimentales aussi rapprochées que possible de celles de Colebrook et de ses collaborateurs, n'enregistre que des résultats négatifs *in vitro* et *in vivo* et il conclut que la cause de l'activité chimiothérapique n'est pas la bactériostatie.

## CONCLUSIONS

La propriété bactériostatique des azoïques sulfamidés, de la P.A.B.S. et de ses congénères est hors de conteste.

Mais pour mettre en évidence les effets antimicrobiens directs des dérivés benzéniques sulfurés il est nécessaire d'introduire dans la réaction effectuée *in*

*vitro* un nombre très restreint de germes. Ce phénomène est donc tout différent d'un effet antiseptique. Il s'agit d'une action d'une très faible intensité : pour la mettre en évidence il faut avoir recours à des méthodes d'une très grande sensibilité.

Donc, mise en œuvre de techniques complexes, où interviennent le microbe et le médicament (par lui-même généralement insoluble ou très faiblement soluble), le sang total (hématies, leucocytes, plasma) ou le sérum sanguin. Comment départager, dans l'acte bactériostatique, ce qui revient aux leucocytes, aux protéines sériques ou au médicament ? C'est ce qui peut expliquer les résultats discordants des divers expérimentateurs.

Peut-on transporter les données fournies par les essais *in vitro* à ce qui se passe *in vivo* ; en d'autres termes peut-on admettre, sans réserve aucune, que la bactériostatie explique, à elle seule, le mécanisme de cette activité chimiothérapique ? Levaditi n'y croit guère car :

a) — Comment comprendre que l'effet bactériostatique soit infiniment moindre dans le sang de la souris que dans le liquide hématique du singe ou de l'homme alors que l'action thérapeutique de la P.A.B.S. est particulièrement évidente quand on s'adresse à la souris. (Colebrook et ses collaborateurs.)

b) — Buttle, Parish, Mc Leod et Stéphenson constatent qu'*in vitro* le pneumocoque est éminemment sensible à l'action bactériostatique d'un dérivé sulfamidé dans les mêmes conditions où le bacille d'Eberth ne

l'est presque pas et cependant l'influence curative sur ce dernier microbe paraît hors conteste : c'est ce qui fait dire à Gross, Cooper et Peebles qu'il existe un abîme entre l'action bactériostatique et bactéricide relativement faible des médicaments *in vitro* et l'action remarquable constatée *in vivo*. Cette discordance fait penser que l'action bactériostatique peut ne pas être l'essentiel dans les résultats curatifs obtenus.

c) — Rosenthal insiste sur le contraste entre le fort pouvoir bactéricide de la P.A.B.S. sur le pneumocoque et l'activité chimiothérapique de ce dérivé à l'égard de la même espèce microbienne, à la fois faible et inconstante.

d) — Si, comme l'a fait Domagk, on expérimente sur un grand nombre de souches streptococciques on peut obtenir des discordances entre le pouvoir bactériostatique *in vitro* et le potentiel curatif de l'organisme.

e) — Enfin, l'objection princeps, depuis la découverte des propriétés chimiothérapiques des sulfones, des sulfines (P. Gley), des sulfoxydes, des sulfures, des thiophénols, des composés de la série de l'*Uliron*, la conception selon laquelle le groupement sulfamidé serait le seul à intervenir dans la destruction des germes pathogènes *in vivo* revêt un caractère limitatif.

En effet, aucun de ces composés ne peut se transformer dans l'organisme en P.A.B.S.

Donc l'hypothèse de Colebrook-Tréfouël n'explique que partiellement les faits.

f) — Levaditi et Vaisman ont montré que l'effet

curatif soit du *Rubiazol* soit de la P.A.B.S. n'est pas meilleur, au contraire, si on administre ces composés directement dans la cavité péritonéale au contact même des streptocoques. C'est précisément l'inverse qui devrait se produire si le processus antimicrobien était d'essence antiseptique. Ces expériences qui ont été refaites par ces auteurs ont confirmé leurs travaux antérieurs car Colebrook, se plaçant dans des conditions toutes différentes (fractionnement de la dose) en avait contesté l'exactitude. Les mêmes résultats peuvent être obtenus en expérimentant avec le pneumocoque.

Malgré ces restrictions, il est évident que le phénomène de la bactériostatie est, dans certains cas, d'une réalité incontestable.

Ce phénomène pourrait s'expliquer : 1) par des altérations que le médicament imposerait aux bactéries sensibles *in vivo* : en effet, Domagk, chez des souris traitées, soit par du *Prontosil*, soit par de la P.A.B.S., a pu constater dans l'exsudat péritonéal des streptocoques dégénérés.

## 2) Par un mécanisme physico-chimique.

L'expérimentation montre que ni le *Prontosil* (Bürgers), ni la P.A.B.S. (Guzman, Barron et Jacobs) ne modifie le métabolisme des bactéries évalué d'après la méthode de Warburg-Barcroft. Tout au plus, exerce-t-il un effet inhibiteur faible sur l'oxydation du glucose (streptocoque hémolytique).

D'autre part, Finkelstone-Saylies, Payne et Patrik constatent que l'action bactériostatique de la sulfami-

de est précédée d'une phase de multiplication des germes (streptocoques). Cette phase de stimulation de croissance est plus marquée pour les cultures jeunes que pour celles qui ont passé la phase logarithmique de leur développement. Les microbes jeunes se révéleraient donc plus résistants que les bactéries âgées. Ce phénomène pourrait s'expliquer d'après les auteurs par le fait que la sulfamide serait soluble dans les lipoïdes qui entrent dans la constitution des capsules.



## THEORIES BASEES SUR LA BACTERIOSTASE

On vient de voir les différents arguments qui sont soit en faveur soit contre les phénomènes de bactériostase ou même de bactéricidie; citons rapidement les opinions des divers auteurs qui en invoquent l'intervention pour expliquer l'effet curatif des sulfamides.

Pour Colebrook et ses collaborateurs, l'action de la sulfamide résulterait de la combinaison des processus bactéricides du sang et de ceux des tissus de l'organisme. Le rôle des leucocytes est mis en évidence par l'expérience suivante, due à Buttle : deux échantillons de sang, avec et sans leucocytes, sont additionnés de sulfamide puisensemencés avec du streptocoque hémolytique (1.200 cocci par cc.) et enfin comparés à des sangs normaux. Pendant les deux premières heures aucune différence ne peut-être observée entre ces deux cultures; l'action de la P.A.B.S. ne se manifeste que très lentement; mais au bout de ce temps, on constate que le sang, dépourvu de leucocytes, voit simplement la multiplication des streptocoques s'arrêter alors que ceux-ci disparaissent du sang total. Ainsi l'action de la P.A.B.S. ne s'exerce qu'après un certain temps de latence, mais une fois ce temps écoulé les microorganismes cessent à la fois brusquement de se multiplier et deviennent en même temps une proie facile pour les leucocytes.

Presque identique à l'opinion précédente est celle de Long et Bliss :

D'après des observations faites sur le sort des streptocoques  $\beta$  hémolytiques dans l'exsudat péritonéal des souris infectées expérimentalement et traitées par la sulfamide, Bliss et Long indiquent qu'il se produit une augmentation de la phagocytose et une diminution du nombre des cocci libres. Il leur a été cependant impossible, dans ces conditions, de déterminer si le médicament agit sur les streptocoques ou sur les phagocytes. Cependant ces auteurs croient que l'effet de la sulfamidothérapie consiste à faire baisser le taux de la multiplication des streptocoques, à tel point que ceux-ci ne peuvent plus produire de leucocidine et d'autres toxines en quantité suffisante pour inhiber la phagocytose. Ainsi, les phagocytes peuvent nettoyer les exsudats et les tissus des germes qu'ils hébergent, ce qui a pour résultat d'amener la guérison. Pour assurer cette dernière, la présence des leucocytes est indispensable : car, si l'on fait baisser le taux des polynucléaires au-dessous de 500 par mmc., en injectant du benzène à la souris, celle-ci succombe à l'infection streptococcique expérimentale malgré un traitement adéquat par la sulfamide.

Assez analogues aux idées de Bliss et Long sont celles d'Osgood. Cet auteur, opérant sur des cultures de moelle osseuse humaine, a pu formuler ainsi sa manière de voir :

L'action dominante de la sulfamide sur les infections à streptocoques hémolytiques  $\beta$  est la neutralisa-

tion ou la destruction des toxines. Le médicament agit sur la division des microbes, mais il ne détruit pas lui-même le germe. Par la neutralisation des toxines et la diminution de la vitesse de reproduction, il rend possible l'œuvre bactéricide du sérum humain ainsi que la phagocytose par les neutrophiles et les monocytes de la moelle du sang. Cette hypothèse initiale d'Osgood n'a pas été entièrement vérifiée par Bliss, Long et Feinstone, pas plus que le point de vue actuel de ce premier auteur : la sulfamide seule n'a qu'une action bactériostatique légère sur les infections à pneumocoques si l'on opère avec des cultures de moelle ou en bouillon; mais, si on lui adjoint du sérum spécifique, il devient beaucoup plus efficace.

Quelque peu différente est la manière de voir de Lockwood : pour celui-ci, la sulfamide qui possède une action bactériostatique et agit de façon frappante sur le pouvoir d'invasion du microbe modifie peu, à quelques exceptions près, la production d'hémolysines par les streptocoques. Les sulfamides interviennent directement sur le métabolisme des bactéries en empêchant leur croissance et en amenant la mort de ces microorganismes. Ce médicament modifie le métabolisme total du microbe ou bien agit particulièrement sur une de ses fonctions spécifiques : la digestion des protéines par exemple. C'est également l'avis de Mc Instosh et Whitby. Il y aurait inactivation du pouvoir protéolytique du streptocoque ce qui lui supprimerait sa source d'azote. La sulfamide devrait être considérée comme un agent qui complète, mais ne remplace pas, l'immunité antibactérienne.

Relatons enfin les conceptions de Wolff qui ne sont pas sans analogies avec celles dont il vient d'être question.

*Théorie de Wolff.* — Pour cet auteur, l'hydrogénation du Prontosil, du *Prontosil soluble* et du *Rubiazol* donnant naissance à la sulfamide, peut se faire dans le sang et dans différents organes comme le rein, le foie, et la paroi de l'intestin ainsi que l'a montré Engel, élève de Wolff. Par contre, dans le contenu intestinal, la réduction n'a pas lieu. Dans le sang, ce sont les leucocytes qui peuvent hydrogéner ces médicaments. La sulfamide n'est pas un antiseptique : ainsi, comparée au phénol et au sublimé, ces deux derniers corps semblent infiniment plus actifs *in vitro* contre les *streptocoques*, *coli*, *protéus*, etc. Colebrook et ses collaborateurs ont prouvé que le sang humain peut tuer 50 à 100 streptocoques par cc. si on lui ajoute préalablement 0,5 % de sulfamide. Au contraire, si on ensemence 1/10 de goutte de culture de streptocoque en bouillon-sang dans 1 cc. de sang sulfamidé, les bactéries poussent très bien; après un jour tout le sang est hémolysé et les streptocoques donnent une ample culture sur gélose sang. Pour expliquer comment la sulfamide peut tuer 100 bacilles mais pas 100.000, Wolff a suivi d'heure en heure le cours de la multiplication des bactéries en culture, avec et sans sulfamide. Il a constaté ainsi que la P.A.B.S. agit uniquement sur les bactéries qui se sont divisées en sa présence; dès que les microbes se sont reproduits plusieurs fois, leur division s'arrête soudainement et ils

meurent; l'action du médicament est nulle sur les bactéries qui ne présentaient pas une pullulation active. Ce fait explique pourquoi une culture en bouillon-sang,ensemencée avec une anse de streptocoque, c'est-à-dire avec des millions de bactéries, n'est pas stérilisée par la P.A.B.S. Dans les milieux ensemencés, avec quelques germes seulement par cc, il se produit aisément une multiplication d'un à quelques milliers; au contraire, cette multiplication est au maximum d'un à quelques cents quand il y a déjà, dès le début, une aussi grande quantité de bacilles dans la culture.

*In vivo*, en examinant d'heure en heure le contenu du péritoine des souris inoculées avec des streptocoques et qui ont reçu de la sulfamide, on constate le même phénomène qu'*in vitro* : d'abord multiplication des bactéries puis soudainement arrêt : les bactéries alors présentes sont phagocytées par les leucocytes du contenu péritonéal. Ainsi, *in vivo*, la sulfamide n'entrave pas la phagocytose; cette notion est confirmée *in vitro* par la mesure du pouvoir opsonique du sang humain en présence et en l'absence de sulfamide. Ce pouvoir est égal dans les deux préparations. Enfin, la sulfamide, mélangée à du sang défibriné (érythrocytes) ou à une suspension de cellules de foie ou de rein, à l'inverse de la trypaflavine n'est pas absorbée électivement par ces cellules. La P.A.B.S. pénètre presque tous les tissus d'une manière uniforme et peut ainsi exercer son action antiseptique à une concentration beaucoup plus grande que la trypaflavine, le rivanol, etc...

En résumé, détériorant le mécanisme de reproduction des bactéries, elle empêche leur division. Elle agit seulement sur les germes qui se reproduisent assez vite. Dans le corps humain et chez l'animal, elle n'entrave en aucune façon la phagocytose et ne nuit point aux éléments du système réticulo-endothélial. Elle n'a aucune préférence pour quelque cellule que ce soit et diffuse à travers tous les tissus.

## THEORIE DE R. L. MAYER

Les conceptions de l'école de Fourneau ne réunissant pas tous les suffrages, R.-L. Mayer, dans une première série de travaux s'était efforcé d'établir que le corps qui agit directement sur les bactéries était l'hydroxylamine ou un composé chimiquement voisin.

Plus récemment, ses études sur la chimiothérapie du tétanos lui ont montré que l'activité de l'hydroxylamine devait s'étendre aussi à la toxine tétanique.

Suivons un peu, par le détail, la série des expériences et des hypothèses qui lui ont permis d'arriver à cette double conception et commençons par nous occuper de l'action sur le germe : le streptocoque en la circonstance.

### I. — ACTION SUR LE GERME

Divers auteurs, ainsi que Mayer, ont démontré que les azoïques sulfamidés, les bases de Schiff sulfamidées, les corps provenant de l'hydrogénation de ces dernières, les amines sulfamidées substituées, sont de bons antistreptococciques *in vivo*. Par contre, ces substances, bien que mises sous forme de dérivés solubles, sont inactives ou très peu actives *in vitro*.

Le fait que des agents médicamenteux soient actifs *in vivo* mais non pas ou fort peu *in vitro* peut s'interpréter des deux manières suivantes :

Ou bien le médicament renforce les moyens de défense normaux de l'être vivant, ou bien ce même médicament est transformé dans l'organisme en un corps X, lequel agit directement sur le germe. X est nommé corps directement actif et doit donc, par définition, agir également *in vivo* comme *in vitro*.

L'auteur opte pour la seconde interprétation et pour lui X résulterait d'une suite de modifications chimiques subies par le groupement amine aromatique des corps antistreptococciques déjà cités; dans le cas le plus simple, celui de la P.A.B.S., il y aurait uniquement oxydation de ce groupe; par contre, chez des dérivés plus complexes, cette oxydation serait précédée par d'autres transformations chimiques.

Mayer est arrivé à cette conception en se basant sur les considérations suivantes :

#### A) LIBÉRATION DE LA SULFAMIDE.

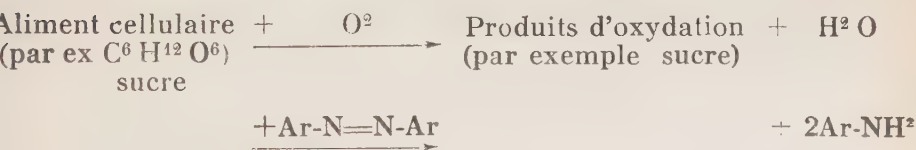
1°) — Cas des colorants azoïques simples, c'est-à-dire non sulfamidés.

##### a) Processus de réduction.

On savait depuis les travaux de Sisley et Porcher que les colorants azoïques administrés par voie entérale étaient réduits au sein de l'organisme à l'état d'amines. Il y a coupure du groupe  $\text{—N=N—}$  par hydrogénation. Selon la constitution de l'azoïque il se forme deux amines semblables ou différentes. Cette trans-

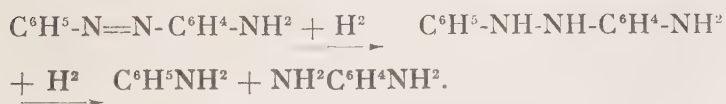
formation, qui nécessite l'intervention d'une cellule vivante qui respire, n'a point pour privilège celui de se produire uniquement dans le corps. C'est ainsi que Mayer a observé la réduction de colorants azoïques par l'action de microbes ou de tissus survivants tels que les cellules hépatiques ou cutanées. Dans cette réaction, le colorant joue, d'après l'auteur, le même rôle que l'O<sup>2</sup> dans la cellule vivante : il fonctionne comme « l'accepteur d'hydrogène » de la théorie de Wieland.

Dans le métabolisme cellulaire normal, l'O<sup>2</sup> fixe de l'H<sup>2</sup> en donnant de l'eau; de même le dinitrobenzène est réduit en nitrophénylhydroxylamine (W. Lipschitz) et les colorants azoïques en amines par fixation d'H<sup>2</sup>. Ainsi, d'après la théorie de Wieland, on peut traduire ces phénomènes par les formules suivantes :



Ces modifications chimiques nécessitent la présence d'un catalyseur qui est le ferment respiratoire de la cellule.

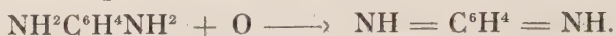
Dans le cas de l'amino-benzène, Mayer a pu établir la suite des réactions :



b) — Processus d'oxydation.

Les amines aromatiques qui viennent d'être libérées

subissent alors une deuxième série de transformations mais comportant cette fois un phénomène d'oxydation : par exemple, le groupe  $\text{NH}^2$  de l'aniline est oxydé en hydroxylamine  $\text{NHOH}$ ; si l'on a affaire à la p-phénylènediamine, l'oxydation des deux groupes aboutit à la quinone-diimine :



On pouvait donc imaginer une transformation identique dans le cas des colorants azoïques sulfamidés.

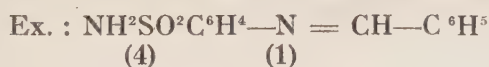
## 2°) — Cas des colorants azoïques sulfamidés.

Pour montrer que les réactions précédentes (réactions de réduction) s'appliquent à un azoïque sulfamidé, Mayer fait les deux expériences comparatives suivantes : d'abord, étudiant ces phénomènes sur des azoïques simples, il ajoute à un tissu vivant (musculature de grenouille) ou à des bactéries (colibacilles), une solution très diluée d'une matière colorante azoïque non sulfamidée; il constate, qu'après un certain temps, une décoloration progressive se produit; le méthyl-orange étant pris comme type d'un azoïque non sulfamidé l'auteur vérifie que cette décoloration est la conséquence d'une réduction.

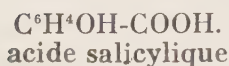
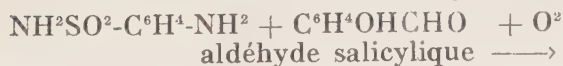
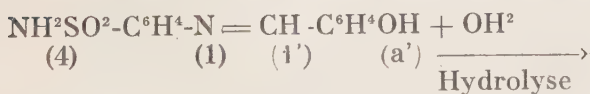
Il répète cette expérience avec une matière colorante sulfamidée active *in vivo* (Prontosil soluble) et il obtient un résultat sensiblement analogue, quoique la décoloration soit plus lente. Et Mayer conclut : « On peut donc considérer, *par analogie*, que dans ce cas aussi on a affaire à une réduction de l'azoïque ». Dans ces expériences, on note cependant une différence de vitesse de réduction entre le colorant simple et le co-

lorant sulfamidé. En se basant sur ce dernier fait, il est possible de prévoir que dans l'organisme aussi, la transformation par réduction d'un azoïque sulfamidé sera plus lente et moins poussée que celle d'un azoïque non sulfamidé. Cette constatation concorde avec les résultats obtenus dans les recherches sur l'élimination et la décomposition de la sulfamidochrysoïdine après administration thérapeutique chez l'homme ; ce colorant, réduit pour une faible part en amino-sulfamide, est éliminé en majeure partie sans avoir été transformé. Comme conclusion : les tissus vivants ainsi que les bactéries réduisent les colorants azoïques sulfamidés vraisemblablement de la même façon que les non sulfamidés. Si l'on a affaire à des azoïques sulfamidés on voit que cette réduction engendre deux amines dont l'une est la P.A.B.S.

### 3°) — Cas des bases de Schiff sulfamidées.



Les bases de Schiff sont des corps non azoïques également très actifs s'ils renferment une amine sulfamidée. Ces bases sont dédoublées dans l'organisme par un processus d'hydrolyse, donnant naissance à des amines et à des aldéhydes. Par exemple, peu de temps après ingestion d'un de ces corps par le lapin, on trouve dans ses urines des quantités importantes d'acide salicylique et l'on en rend compte par la formule :



L'auteur ajoute que la même transformation a lieu avec les bases de Schiff hydrogénées qui sont également dédoublées dans l'organisme en libérant la P.A.B.S.

**B) — CORPS DIRECTEMENT ACTIF.**

Ainsi, tous les sulfamidés envisagés, azoïques ou non donneraient naissance dans l'économie à la P.A.B.S.

Mais cette P.A.B.S. libérée n'est pas le corps directement actif; en effet, contre cette hypothèse de l'action directe figurent les arguments suivants : d'abord les recherches de M. Dubost opérant *in vitro* ont montré que l'activité des différents antistreptococciques sulfamidés n'est pas parallèle au taux de l'amine libre dans le sang. De plus, par définition, le corps directement actif doit avoir une action particulièrement marquée *in vitro*; or, comme nous l'avons vu plus haut, cette action bactériostatique ou bactéricide constatée par certains auteurs n'a pas été confirmée par Bürgers et Domagk.

**1° — Cas des amines simples et des corps qui par oxydation dérivent de ces dernières.**

Nous avons vu que les amines simples formées dans l'organisme par dédoublement des azoïques y subissent également une oxydation. Pour effectuer cette dernière le potentiel oxydant de l'oxyhémoglobine peut être suffisant dans certains cas; dans d'autres circonstances ces transformations ont lieu principalement en dehors de la circulation sanguine.

D'après les essais de Ph. Ellinger et de W. Heubner, les monoamines aromatiques  $\text{Ar-NH}^2$  sont transformées en hydroxylamines  $\text{Ar-NHOH}$ . Cette réaction a lieu même s'il s'agit d'une monoamine dont la position para est occupée par un groupe  $\text{CH}^3$  (p-toluidine). Ceci présente un intérêt car on verra que la même transformation se produira dans le cas de la P.A.B.S.

Les amines aromatiques provoquent la formation de méthémoglobine, mais en réalité, ce sont leurs produits d'oxydation, les hydroxylamines, qui en sont responsables. Comme les amines, les dérivés nitrés oxydent l'hémoglobine en méthémoglobine.

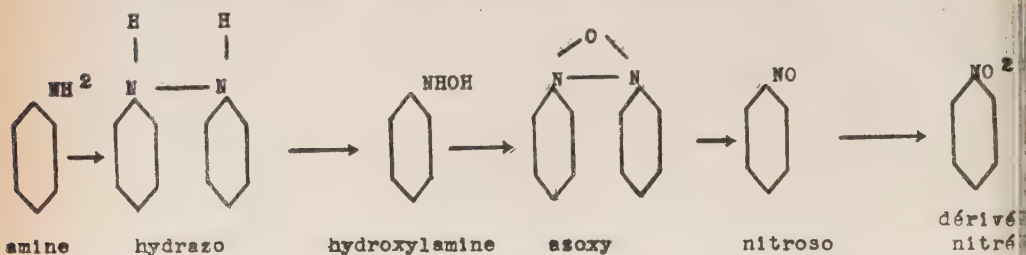
Or, Lipschitz a montré que ces dérivés nitrés sont également réduits dans l'organisme en hydroxylamine.

*Donc, les amines et les dérivés nitrés subissent dans l'organisme des transformations inverses aboutissant toutes deux à une hydroxylamine.*

Parmi les transformations que subit ensuite l'hydroxylamine il ne sera fait mention que d'une seule : celle qui la ramène à l'état d'amine pendant que l'oxygène qu'elle cède transformera l'hémoglobine en méthémoglobine. Enfin, l'amine reconstituée, sera à nouveau oxydée par la cellule en hydroxylamine et ce cycle se continuera ainsi jusqu'à son élimination complète par les urines. Il s'agit donc ici d'un processus catalytique (Heubner).

Mais l'hydroxylamine n'est pas, au point de vue théorique, le seul terme de transformation possible. L'oxydation d'une amine ou la réduction d'un dérivé

nitré peuvent conduire, à côté de l'hydroxylamine, à d'autres corps intermédiaires tels que les suivants : Nitrosobenzène, Azoxybenzène, Hydrazobenzène.



Toutes ces réactions ont été étudiées dans le cas d'amines non sulfamidées.

La question se pose de savoir si ces transformations ont lieu également dans le cas des dérivés sulfamidés.

2°) — Cas des amines sulfamidées et des corps en dérivant par oxydation.

Pour Mayer, le vecteur de l'activité de la sulfamido-chrysoïdine et des azoïques sulfamidés serait la P.A. B.S.; celle-ci ne constituerait qu'une étape intermédiaire dans la formation d'un corps agissant directement sur le streptocoque *in vivo*. Comme on vient de le montrer les amines aromatiques sont oxydées dans l'organisme; si l'introduction du groupe sulfamide n'apporte pas de perturbation dans le cours général de ces réactions, on a des chances de trouver l'agent stérilisant immédiat parmi les corps provenant de l'oxydation de la sulfamide.

D'autre part, Mayer a pu montrer, le premier, que la sulfamide transforme *in vitro* l'hémoglobine en méthémoglobine. Or, une amine n'est capable de con-

vertir l'hémoglobine en méthémoglobine qu'après avoir subi préalablement une oxydation.

Théoriquement on peut considérer que la formation de méthémoglobine et l'oxydation parallèle de l'amine se font indépendamment de l'activité antistreptococcique de cette dernière et ne découlent que d'une réaction accessoire. Mais, d'après les résultats qu'il a obtenu, Mayer avance qu'il existe une relation de cause à effet entre la formation de méthémoglobine et l'activité antistreptococcique. Pour le prouver, deux méthodes sont possibles :

A) — Ou bien essayer d'isoler les corps formés après ingestion de l'azoïque ou de la P.A.B.S. et de les étudier au point de vue de leur activité.

B) — Ou bien préparer toute la gamme des composés qui peuvent, théoriquement, résulter d'une oxydation de l'amine et comparer *in vivo* et *in vitro* leurs activités antistreptococciques.

C'est à cette seconde solution que l'auteur s'est arrêté.

*Activité in vivo des corps aminés, nitrés et intermédiaires entre amino et nitro.*

Mayer se sert d'une souche (M) de streptocoques hémolytiques qu'il injecte, selon la méthode habituelle par voie intra-péritonéale, à des lots de souris. Les corps essayés sont administrés à doses identiques *per os* à ces dernières et il compare leur activité curative *in vivo* à celle de la sulfamido-chrysoïdine. Il constate ainsi que : 1°) — la sulfamido-chrysoïdine, l'aminobenzène-sulfamide, l'hydroxylaminobenzène-sulfami-

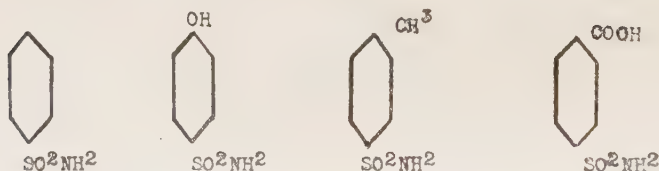
de, l'azoxybenzène-sulfamide, le nitrosobenzène-sulfamide ont une activité sensiblement égale ; 2°) — le nitrobenzène sulfamide possède une activité beaucoup plus grande que les précédents.

3°) — L'hydrazobenzène sulfamide a une activité variable, nulle, ou nettement inférieure à celle de la sulfamido-chrysoïdine.

On peut traduire plus clairement les résultats en les notant ainsi :

Activité de la sulfamido-chrysoïdine = ++. Les activités des autres sont ou inférieures (O, +) ou égales ++ ou supérieures ++++ à celle de l'azoïque. (voir tableau p. 67).

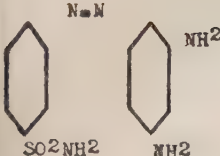
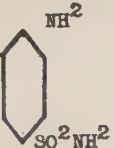
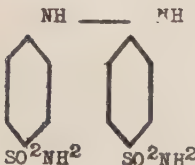
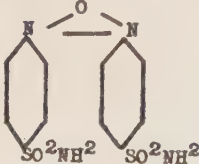
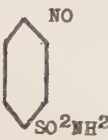
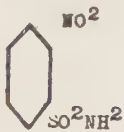
Comme contre-épreuve, Mayer essaie *in vivo* d'une part d'autres corps sulfamidés non porteurs d'un groupement azoté en para tels que :



et d'autre part les phényl et toluyl-hydroxylamines. Il les trouve tous inactifs.

De l'ensemble de ces résultats l'auteur tire deux conclusions :

1°) — « *Les seuls corps vraiment actifs parmi les composés essayés jusqu'à présent, sont ceux qui possèdent (en plus du groupe sulfamide en position para), soit un groupe amino, soit un groupe nitro, soit enfin un groupe pouvant être considéré comme intermédiaire d'oxydation ou de réduction entre  $NH^2$  et  $NO^2$ .*

|                                                                                     |                                       |          |
|-------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------|----------|
|     | Sulfamido-chrysoïdine . . . . .       | ++       |
|    | P. aminobenzène sulfamide . . . . .   | ++       |
|    | P. hydrazobenzène sulfamide . . . . . | de 0 à + |
|    | Hydroxylaminobenzène sulfamide        | ++       |
|   | P. azoxybenzène sulfamide . . . . .   | ++       |
|  | Nitrosobenzène sulfamide . . . . .    | ++       |
|  | Nitrobenzène sulfamide . . . . .      | ++++     |

*Il y a donc une relation entre l'activité antistreptococcique et la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine. »*

2°) — « *Il existe des différences quantitatives énormes entre les activités des corps antimicrobiens résultant de l'oxydation de l'amine. »*

Voyons sur quoi l'auteur se base pour établir ces deux propositions. Afin de démontrer la première, Mayer rappelle ce qui suit : Pour les corps non sulfamidés, les transformations chimiques conduisent par oxydation de l'amine à l'hydroxylamine; du nitré par réduction également à l'hydroxylamine; du nitroso par réduction à l'hydroxylamine et par oxydation au nitro; de l'azoxy, par réduction à l'hydroxylamine et par oxydation au nitro.

D'après les essais d'activité ci-dessus relatés, Mayer pense que ces transformations se font aussi bien dans le cas d'amines sulfamidées. Le seul corps pour lequel le groupe sulfamide semble troubler la règle est le p-sulfamido-hydrazobenzène qui est presque totalement inactif *in vivo*. Cette exception s'explique en invoquant soit la plus grande stabilité de ce corps qui l'empêche d'être transformé dans l'organisme, soit son isomérisation benzidinique qui le rend inactif.

La deuxième proposition équivaut à la suivante : La substance la plus active est le p-sulfamido-nitrobenzène. Il suffit pour s'en rendre compte de consulter le tableau ci-dessus. Donc, étant donné l'activité maxima du dérivé nitré, il semblerait logique de l'éli-re comme corps X. Mais il faut rejeter cette hypothèse pour les deux raisons suivantes :

Jusqu'ici aucun exemple de transformation dans l'organisme d'une amine en dérivé nitré n'a été signalé. En effet l'oxydation des amines conduit dans une première phase aux hydroxylamines. Dès que cette phase est atteinte, l'hydroxylamine se comporte comme un oxydant des plus actifs vis-à-vis de l'hémoglobine et la transforme immédiatement en méthémoglobine; à la suite de quoi, l'hydroxylamine repasse à l'état d'amine. La partie de l'hydroxylamine qui ne participe pas à cette réaction s'isomérise et est éliminée sous forme de para-aminophénol. En effet, jusqu'à présent on n'a pas trouvé dans les urines de corps nitrés après ingestion d'amine.

Mais, dira-t-on, la phénylhydroxylamine p-sulfamidée est bien plus stable que la phényl-hydroxylamine simple; cependant, elle aussi transforme instantanément l'hémoglobine en méthémoglobine jusqu'à une dilution de 1 :100.000. Malgré cette grande stabilité, elle est donc immédiatement réduite à l'état d'amine dans le sang, ce qui gênera considérablement sa détection dans le milieu sanguin.

L'autre raison qui incite à croire que le dérivé nitré n'est pas le corps X est son inefficacité, *in vitro*, vis-à-vis des streptocoques comme il en sera rendu compte plus bas.

Cette activité plus grande *in vivo* du p-sulfamido-nitrobenzène par rapport à celle de l'amine correspondante est expliquée par l'expérience suivante qui vient encore renforcer l'hypothèse de l'hydroxylamine corps directement actif : on mélange une solution

d'amine ou de dérivé nitré sulfamidé à titre convenable avec une solution de sang de chien hémolysé et l'on constate l'apparition de méthémoglobine au bout de 6 heures pour le dérivé nitré et seulement au bout de 16 heures pour l'amine. Après 24 heures, la solution de dérivé nitré renferme 3 à 4 fois plus de méthémoglobine que la solution de dérivé aminé.

On peut conclure de cet essai que le dérivé nitré est réduit en un corps transformant  $\text{Fe}^{\text{II}}$  du pigment sanguin en  $\text{Fe}^{\text{III}}$  3 à 4 fois plus vite que l'amine n'est oxydée; ce corps est probablement dans les deux cas la même hydroxylamine. Ainsi, le corps nitré se laisse bien plus facilement réduire que l'amine correspondante ne se laisse oxyder en hydroxylamine, corps agissant directement sur l'hémoglobine. Cette formation plus grande d'hydroxylamine explique ainsi l'activité particulière du dérivé nitré sur les streptocoques.

Cependant l'hypothèse de l'hydroxylamine, corps directement actif, semble à première vue difficile à soutenir, car, d'après les essais *in vivo*, son activité n'est pas supérieure à celle de l'amine correspondante. Mais, la plupart des substances intermédiaires entre l'amine et le nitro, l'hydroxylamine en particulier, sont très instables dans les conditions normales de l'organisme. Injectées ou ingérées telles quelles, elles ne parviennent probablement dans le courant sanguin qu'après avoir subi des destructions. Si l'on introduit directement dans la circulation l'hydroxylamine ou les autres substances non transformées, il est proba-

ble qu'il n'en parvient qu'une minime partie ou pas du tout au niveau des foyers microbiens, la réaction entre le pigment sanguin et ces corps étant si rapide que les dits corps se transformeraient instantanément en produits de réduction moins actifs. Si donc on restreignait l'examen de ces dérivés à des essais d'activité *in vivo*, on resterait dans l'incertitude et on arriverait à des contradictions.

Mayer s'est donc livré à de nouvelles investigations pour déterminer, par des essais *in vitro*, le corps directement actif.

#### Essais *in vitro*.

L'auteur a pu conclure de ses expériences que :

La P.A.B.S. a, *in vitro*, vis-à-vis du streptocoque hémolytique, non seulement une certaine action bactériostatique, mais également bactéricide. La première est assez prononcée et se manifeste encore à des dilutions relativement fortes; l'action bactéricide, par contre, n'est pas très élevée; elle ne dépasse par la concentration de 1/5.000 (en employant un nombre peu élevé de germes).

La p-nitrobenzène-sulfamide est de beaucoup inférieure; elle est inactive, même à la concentration de 1/1.000. Au contraire, la p-hydroxylaminobenzène-sulfamide est au moins *cent fois plus active que la P. A. B. S.*; son action bactéricide s'exerce aux mêmes dilutions que son action bactériostatique. Cette grande activité *in vitro* se manifeste immédiatement, tandis que l'amine n'agit qu'après incubation.

Ces essais permettent également de savoir si la bac-

tériostase, due à la P.A.B.S., est le fait d'un empêchement de la multiplication des germes ou d'un pouvoir bactéricide partiel. Aux dilutions de 1/10.000 l'amine n'a plus guère d'action bactéricide tandis que l'action bactériostatique reste très visible. Cette action bactériostatique semble donc seulement le résultat d'un retard de la multiplication. Celui-ci peut être temporaire, comme dans le cas de la P.A.B.S. où, après 24 heures, il n'y a plus de différence avec les témoins. Au contraire, avec la p-hydroxylamino-benzène-sulfamide, ce retard n'est jamais rattrapé car il y a cessation complète du développement.

En résumé, le mode d'action *in vitro* de la P.A.B.S. étant discuté, il était logique de rechercher, parmi les produits de sa transformation dans l'organisme, le véritable corps antistreptococcique X.

*In vivo*, on ne peut juger de l'action du groupe hydroxylamine puisqu'en l'introduisant directement dans l'animal, cette substance très instable est décomposée par réaction immédiate sur l'hémoglobine et, de ce fait, il n'y a que très peu d'hydroxylamine arrivant jusqu'au foyer microbien. Mais il n'en est pas de même dans le cas de sa formation lente dans l'organisme, à partir de l'amine ou du dérivé nitré, au voisinage immédiat des bacilles ou dans les germes eux-mêmes. Ici, les réactions secondaires n'interviennent pas et l'hydroxylamine formée agit directement sur l'agent pathogène. Si l'action *in vivo* est gênée par la réaction de l'hydroxylamine, il n'en est pas de même *in vitro* puisque son activité dépasse plus de cent fois celle de l'amine.

Les hydroxylamines aromatiques une fois libérées dans l'organisme, se transforment de nouveau sous l'influence de certaines substances capables de réagir sur elles. Elles sont transposées en amino-phénols comme par exemple la phényl-hydroxylamine provenant de l'oxydation de l'aniline; ou bien elles sont réduites en amines tout en oxydant certaines substances du milieu intérieur telles que  $\text{Fe}^{\text{II}}$  de l'hémoglobine. Dans de très rares cas seulement, elles sont assez stables pour circuler telles quelles dans l'organisme d'où on a pu les isoler.

Quant aux colorants azoïques sulfamidés, une faible part en est réduite par les tissus vivants ou par les bactéries en P.A.B.S. La majeure partie de l'azoïque traverse l'organisme sans être transformée. Mais cette faible quantité de P.A.B.S. suffit à donner naissance à des portions importantes d'hydroxylamine car il s'agit en la circonstance de réactions d'ordre catalytique.

Récemment, l'hypothèse de R. L. Mayer, vient d'être confirmée par le fait qu'on a décelé l'hydroxylamine dans les urines après ingestion de P.A.B.S. Rosenthal et Bauer viennent de fournir un procédé de dosage des hydroxylamines aromatiques et des autres produits d'oxydation des amines aromatiques. Grâce à cette nouvelle méthode, ils ont pu montrer, qu'après administration de P.A.B.S. à l'homme et au lapin, 1,5 % à 5 % de P.A.B.S. dosée comme libre dans les urines, figure en réalité sous la forme d'un produit donnant les réactions caractéristiques du dérivé hydroxylaminé.

Ce premier travail fut confirmé par G. V. James qui trouve également de l'hydroxylamine dans les urines de souris et de malades traités par la P.A.B.S. A côté de l'hydroxylamine, James a mis en évidence, dans ces mêmes urines, du p-aminophénol.

Ce résultat fort important prouve que :

1°) — La P.A.B.S. peut perdre dans l'organisme le groupe sulfamide.

2°) — Le groupe amino — après oxydation en hydroxylamine — s'isomérisé en amino-phénol.

Avant d'envisager l'action des sulfamidés sur la toxine tétanique, rappelons que Mayer et Echslin ont montré que les esters de l'acide p-nitrobenzoïque sont des anti-bactériens très intéressants. Chez eux, le groupe sulfamide étant supprimé, c'est le groupe azoté qui reste le vecteur de l'activité anti-microbienne. La fonction sulfamide n'est donc pas indispensable et ne joue pas le rôle « primordial » qu'on lui attribuait jusqu'ici. Le véritable vecteur de l'activité anti-microbienne est donc le groupe azoté pouvant se transformer dans l'organisme en un corps intermédiaire entre l'amino et le nitro : probablement l'hydroxylamine.

Pour Mayer et Echslin : « l'activité anti-bactérienne est donc causée par un groupement azoté aromatique et conditionnée par la présence en para par rapport à ce premier, de certaines fonctions secondaires déterminées telles que les fonctions sulfamide, sulfone, ou le groupe carboxyle, etc... ».

## II. — ACTION SUR LA TOXINE

Voyons maintenant les travaux de R.-L. Mayer concernant la chimiothérapie du tétanos. Ils apportent un appui nouveau à sa théorie.

Remarquons que, dans le cas présent, Mayer s'est toujours servi comme médicaments de la p-amino-benzène sulfamide et de l' $\alpha$  (paramino-phényl-sulfamido)-pyridine.

Relatons très rapidement l'essentiel de son expérimentation *in vivo* et *in vitro*.

### 1°) — Essais *in vivo*.

Les animaux en expérience sont des souris, réparties en trois lots (sans parler des témoins). Le premier lot reçoit en sous-cutanée une culture tétanique composée de bacilles, de spores et d'une faible quantité de toxine, à laquelle on ajoute de la terre stérile qui a pour but de produire plus certainement l'infection expérimentale.

La même opération est effectuée sur le deuxième lot, mais ici, la culture, additionnée également de terre, n'est composée que de spores (les bacilles et les toxines ayant été éliminés par chauffage).

Le troisième lot est injecté avec de la toxine tétanique seule.

Les résultats de cette série d'expériences permettent de conclure que l'amino-benzène-sulfamide et son dérivé pyridinique administrés per os ont la propriété de combattre et l'infection créée par la terre tétanique et celle provoquée par les bacilles tétaniques

purs. Cette activité est dirigée contre le bacille lui-même, car, sur la toxine, ces produits n'ont pas d'action nette; tout au plus, si l'on injecte simultanément, par voie intrapéritonéale, de la toxine et de la p-aminobenzène sulfamide obtient-on une survie de quelques heures par rapport à celle des animaux témoins. Donc, *in vivo*, ces remèdes n'ont pas d'action contre la toxine.

## 2°) Essais *in vitro* sur la toxine tétanique.

On opère avec une quantité voulue de toxine tétanique à laquelle on ajoute une solution diluée d'aminobenzène-sulfamide. On expose le mélange à l'air à 20°, pendant 2 heures, dans des « Erlenmeyer ». On injecte ensuite le mélange, en sous-cutanée, à la souris; la souris-témoin ne reçoit sous la peau que la toxine exposée à l'air et sans addition d'aminobenzène-sulfamide. On constate alors que le p-amino-benzène-sulfamide possède *in vitro* et en présence d'air, une action neutralisante très marquée vis-à-vis de la toxine tétanique.

Partant de cette dernière expérience, Mayer cherche à établir le mécanisme de l'action neutralisante *in vitro* de la toxine tétanique par l'aminobenzène sulfamide :

Il remarque que cette neutralisation demande un certain temps, ce qui l'incite à penser que l'amine ne devient active qu'après une transformation préalable: d'où l'idée d'effectuer les expériences qui suivent :

Il fait un premier mélange de toxine et de corps antibactériens (amine ou hydroxylamine) en présence

d'hémoglobine; puis un second mélange semblable mais sans hémoglobine. Chacun des deux mélanges est divisé en deux fractions. Une fraction du premier mélange et une fraction du deuxième sont exposées en présence d'air; les deux autres fractions restantes sont laissées dans un milieu privé d'air.

Les résultats obtenus sont les suivants :

1°) — Sans hémoglobine, l'aminobenzène-sulfamide ne neutralise la toxine tétanique qu'en présence d'air : donc une oxydation préalable est nécessaire pour conférer l'activité à l'amine.

2°) — Le dérivé oxydé : l'hydroxylamine, ou plus exactement, dans le cas considéré, l'hydroxylaminobenzène-sulfamide, agit aussi bien en présence d'air qu'en l'absence d'air, si l'on opère sans hémoglobine. Ainsi, dans ce cas, l'oxydation préalable n'est pas nécessaire.

3°) — Par contre, si le mélange contient de l'hémoglobine, l'hydroxylamine perd son activité antitoxique et l'amine n'en acquiert pas.

On interprète ces données expérimentales de la façon suivante :

L'hydroxylamine réagit rapidement sur l'hémoglobine qui est oxydée pour donner naissance à de la méthémoglobine et à de l'amine.

L'amine s'oxyde à l'air pour engendrer à nouveau de l'hydroxylamine et le cycle recommence. Mais l'hydroxylamine posséderait une affinité plus grande pour l'hémoglobine que pour la toxine. C'est ce qui expliquerait, qu'en présence d'hémoglobine, toute possibi-

lité de neutralisation de la toxine serait supprimée.

Donc, *in vitro*, l'activité neutralisante de l'amine est due à sa transformation par oxydation.

Mayer pense que les mêmes réactions peuvent se reproduire *in vivo*.

Des essais analogues faits avec l' $\alpha$  (p-amino-phényl-sulfamido)-pyridine ont fourni des résultats semblables.

Ainsi Mayer avait primitivement émis l'hypothèse que l'activité des antibactériens du groupe de l'aminobenzène-sulfamide était due à leur oxydation soit en hydroxylamine soit en un corps voisin. Il a montré maintenant que l'activité, vis-à-vis de la toxine tétanique *in vitro*, part du même principe.

## DISCUSSION

Les conceptions de Mayer frappent par l'originalité et la rigueur presque mathématique avec laquelle elles déterminent le corps directement actif X : l'hydroxylamine. Si son auteur n'accepte pas intégralement les vues de l'école de Fourneau, il adopte néanmoins le phénomène de la scissure; mais ce phénomène ne concernerait qu'une faible partie de l'azoïque. On peut cependant relever dans le cours de la démonstration de R.-L. Mayer, quelques hypothèses qui jouent dans cette théorie un rôle capital :

Ainsi cet auteur fait de la sulfamide l'agent vecteur de l'activité antistreptococcique; selon lui également,

le processus d'oxydation des amines sulfamidées ou non serait identique *in vivo* : pour appuyer cette dernière supposition, Mayer apporte deux arguments indirects : en premier lieu, le cas analogue de la p. toluidine, en second lieu, l'activité antistreptococcique des corps provenant de l'oxydation de l'amine. Enfin, si un des produits de l'oxydation de la P.A.B.S. est directement actif, il reste encore à démontrer qu'il soit le seul à agir.

D'autre part, pour Levaditi, Girard et Vaisman, la théorie de Mayer ne cadre pas avec l'activité de l'hydroquinone et des composés analogues (activité qui serait très faible d'après Mayer).

Au sujet des conceptions de Mayer, Levaditi s'exprime en ces termes : « Si l'activité microbicide est réellement due à l'hydroxylamino-phénylsulfamide, on devrait constater d'une part, qu'elle exerce une influence bactériostatique intense dans le tube à essai et que, d'autre part, le dérivé nitré devrait apparaître éminemment curatif. C'est ce que semblent démontrer les essais de Mayer. Cependant, une certaine contradiction, difficile à expliquer, apparaît entre l'efficacité curative du composé nitré (non microbicide *in vitro*) et l'effet thérapeutique, nul, ou peu s'en faut, du composé hydroxylé qui est éminemment germicide dans le tube à essai. »

Remarquons, cependant, que l'hypothèse de Mayer a reçu une confirmation de tout premier ordre depuis que l'on a décelé la présence d'un dérivé hydroxylaminé, à côté de celle du para-aminophénol, dans des

urines de malades et d'animaux traités par la P.A.B.S.

Pour conclure, la théorie de Mayer apporte des vues toutes nouvelles et donne une solution précise à la recherche du corps directement actif; il faut reconnaître que dans l'état actuel de nos connaissances, elle éclaire singulièrement le problème du mode d'action des organo-soufrés.

Mais, l'hydroxylamine, agit-elle par elle-même comme un corps directement bactéricide ou bien cette action est-elle empruntée à son pouvoir oxydant ?

C'est ce que nous allons voir en étudiant les conceptions de Shaffer.

## THEORIE DE SHAFFER

Il y a peu de temps, P.-A. Shaffer, se basant sur les essais de R.-L. Mayer, vient de donner une explication très attrayante du mécanisme d'action de la sulfanilamide et de la sulfapyridine. [(Para-amino-benzène-sulfamido) pyridine].

D'après lui, ces deux corps ne sont point, par eux-mêmes, bactéricides; ils doivent leurs effets thérapeutiques et toxiques à leurs produits d'oxydation. Ceux-ci sont formés grâce à l'oxygène de l'air et sous l'influence de phénomènes de catalyse dépendant de la respiration cellulaire.

Les faits qui permirent à Shaffer d'avancer sa conception sont les suivants :

1°) — En l'absence d'oxygène, la sulfanilamide et la sulfa-pyridine n'ont aucune influence sur le développement des bactéries. Par contre, en milieu aérobie, ces deux corps présentent une action plus ou moins bactériostatique ou bactéricide. Mais ils perdent rapidement cette propriété dans une culture où l'oxygène consommé par le milieu bactérien vient à faire défaut. Il est intéressant, à ce propos, de faire le rapprochement suivant : les produits d'oxydation d'une série de corps, plus ou moins analogues aux sulfamidés, sont fortement bactéricides aussi bien en mi-

lieu aérobie qu'anaérobie : c'est le cas de la benzoquinone et de la quinhedrone. Mais les formes réduites de ces corps, ne sont germicides qu'en présence d'air qui permet leur oxydation.

2°) — Si on administre de la sulfanilamide à des animaux infectés par le streptocoque, on observe une période de latence pendant laquelle la multiplication des bactéries n'est que peu, ou pas, ralentie. Après cette première période se produit la diminution rapide puis la disparition des bactéries du sang et des tissus. Ces constatations autorisent à penser que le corps directement actif n'est pas la sulfanilamide, mais ne permettent pas d'en déduire l'activité d'un produit de son oxydation.

3°) — La méthémoglobine est retrouvée dans le sang de presque tous les malades ou animaux traités par la sulfanilamide. Ce pigment sanguin, provenant de l'oxydation de l'hémoglobine, indique la présence anormale dans le sang d'un puissant agent oxydant. Celui-ci, d'après une supposition de Shaffer, qui lui semble logique, doit être un produit d'oxydation de la sulfanilamide.

4°) — Les oxydants suffisamment énergiques ont des propriétés bactéricides vis-à-vis de nombreux germes. Mais il faut que leur action oxydante puisse porter sur ces derniers. Elle ne doit donc pas être neutralisée par des réducteurs contenus dans le liquide de culture.

Pour appuyer cette manière de voir, Clark donne l'exemple suivant :

Il est possible de cultiver des microbes, en présence d'iode et à une concentration qui devrait être léthale, dans des conditions ordinaires. Pour réaliser cette expérience il suffit de prendre les précautions suivantes opérer assez lentement pour que la solution iodée soit immédiatement réduite en ion iodure et en évitant un excès d'iode, amenant une élévation du potentiel oxydant du milieu. Inversement, Dubos et d'autres auteurs ont montré que les streptocoques et d'autres organismes variés ne se développent pas si l'on maintient le potentiel d'oxydation supérieur à un certain niveau. Aussi le pouvoir réducteur des cellules vivantes dépend de la libération de l'hydrogène des produits de leur métabolisme sous l'action catalytique des deshydrogénases. Ce potentiel réducteur est un facteur extrinsèque essentiel à la croissance et à la vie de nombreuses bactéries. Dans le cas diamétralement opposé, on conçoit qu'un excès d'oxydant actif soit nécessaire au maintien du potentiel d'oxydation à un niveau tel qu'il annihile le milieu réducteur indispensable à la vie des organismes.

5°) — Tout dernièrement on a montré que l'addition de sulfanilamide à un bouillon de culture provoque une élévation du potentiel d'électrode et en retarde quelque peu la chute au cours du développement des bactéries. La présence d'oxygène et peut-être d'eau oxygénée, contenus au début dans le bouillon, explique cette augmentation de la différence de potentiel; d'une part celle-ci n'a pas été observée en milieu anaérobie ou après addition de cystéine et d'autre

part, la sulfanilamide, qui n'est pas un oxydant, est sans action sur la différence de potentiel d'électrodes. Mais, si une très faible fraction de sulfanilamide est oxydée, comme cela se passe lentement dans ses solutions aqueuses exposées à l'air et à la lumière, cette parcelle de matière oxydée impose au milieu un potentiel élevé; celui-ci subsiste jusqu'à la réduction ou la décomposition du produit intéressé ainsi qu'il en sera fait mention plus bas.

6°) — Shinn, Main et Mellon ont montré que le produit d'oxydation de la sulfanilamide, obtenu par irradiation (Ottenberg et Fox) détruit la catalase, ce qui permet l'accumulation d'eau oxygénée dans les cultures bactériennes. Etant donné ces faits, ces auteurs concluent que l'action bactéricide est due à l'eau oxygénée.

Aux observations précédentes, Shaffer ajoute les suivantes : La sulfamide et la sulfapyridine n'entrent pas en combinaison avec l'oxygène de l'air en l'absence de catalyseur; par contre, soumises à l'oxydation chimique ou électrolytique, elles sont rapidement oxydées en produits rouge-cerise caractéristiques. Ces derniers corps n'ont pu être identifiés : mais les faits suivants donnent des indications quant à leur nature :

Ces produits rouge-cerise ne dépendent pas de la catégorie des agents oxydants employés à leur production; ce sont donc des dérivés de la sulfanilamide ou de la sulfapyridine sans que le réactif qui a permis de les obtenir intervienne dans leur composition.

Dans la réaction qui leur donne naissance, chaque

molécule de sulfanilamide oxydée exige quatre équivalents, ce qui permet de conclure que le produit final de l'oxydation est la nitroso-benzène sulfonamide. Les agents oxydants utilisés sont le sulfate de cérium, l'eau de chlore, le bismuthate de Na, le  $\text{MnO}^2$ , le  $\text{MnO}^4\text{K}$ , l'orthoferriphénantroline, le  $\text{PbO}^2$ , et  $\text{H}^2\text{O}^2$  (avec des ions Fe comme catalyseurs). Ces deux derniers réactifs sont particulièrement actifs. Des oxydants moins énergiques, tels que le ferricyanide,  $\text{I}^2$ ,  $\text{Cr}^2\text{O}^4\text{K}^2$ , l'acide vanadique, le sulfate de thallium, n'attaquent pas rapidement la sulfanilamide ou la sulfapyridine à la température ambiante. L'ion ferrique est réduit jusqu'à un certain point. Le Br est immédiatement absorbé par la bromation de la molécule. Il est possible de mesurer, à l'aide d'électrodes de Pt ou d'Or, l'intensité d'oxydation de ces corps. Ceux-ci sont assez instables et ne donnent pas de potentiel fixe. Ce dernier tombe rapidement et on ne peut obtenir par titrage les courbes classiques caractéristiques des systèmes réversibles stables. On arrive cependant, en utilisant différentes électrodes et la même solution, à obtenir des potentiels assez analogues ainsi que des résultats qui concordent. On peut obtenir des mesures de potentiel assez comparables entre elles en usant de différents agents oxydants en opérant toutefois dans les mêmes conditions de PH. Ces faits peuvent justifier l'hypothèse selon laquelle les potentiels observés auraient pour source des quantités définies de corps électriquement actifs. La qualité bactéricide de la substance, à partir de laquelle le corps oxydé se for-

me, sera fonction de la différence de potentiel alors évaluée.

Si cette opinion est reconnue exacte, la mesure des potentiels serait un critérium important dans la recherche de nouveaux agents thérapeutiques de ce genre.

On n'a pas encore établi de relation entre les potentiels observés et les potentiels normaux des systèmes. La concentration en sulfanilamide est sans effet sur la différence de potentiel; ce corps n'est donc pas un élément du couple électrolytique. On est en droit de supposer que le couple réversible des électrodes est vraisemblablement composé d'hydroxylamine et de dérivés nitrosés ou bien des radicaux libres de la semiquinone correspondante. Le fait suivant appuie du reste cette hypothèse : ni l'aniline, ni le nitrobenzène ne donnent de différence de potentiel aux électrodes; par contre, si l'on emploie des produits d'oxydation intermédiaires aux deux composés précédemment cités, cette différence de potentiel est constatée. C'est ainsi que Conant et Lutz ont mesuré le potentiel d'un mélange équimoléculaire de phénylhydroxylamine et de nitrosobenzène dans une solution N/10 de HCl : la différence de potentiel est de (+) 0.605 V. En oxydant par  $\text{PbO}^2$  une solution d'aniline dans le même solvant, Shaffer a trouvé un potentiel de 0,1 V plus élevé que le précédent. Ce potentiel décroît rapidement et descend à sa valeur normale et la dépasse même. C'est ainsi que se comporterait un mélange d'hydroxylami-

ne et de produits nitrosés, ces derniers ayant une vitesse de décomposition plus grande.

Les différences de potentiel fournies par ces solutions de sulfanilamide oxydée indiquent un pouvoir d'oxydation étonnamment élevé pour ces corps. On devait un peu s'y attendre étant donné les oxydants énergiques indispensables à leur formation, bien qu'on n'y trouve pas de relation de cause à effet. Pour un PH de 4,6 le potentiel plateau (Eh) de la sulfanilamide oxydée est de 0,59 v. Pour un PH de 1,8 ( $\text{SO}_4\text{H}^2$  N/10) le potentiel d'oxydation de la sulfanilamide par l'ion cérium est de + 1,07 v. Des mesures de potentiel, faites avec un PH de 7 n'ont pas réussi pour des raisons de technique. Fait intéressant, le potentiel de la sulfapyridine oxydée à un PH 4,6 est dans les mêmes conditions supérieur de 30 à 40 mv à celui de la sulfanilamide.

Les produits de l'oxydation des sulfamides qui nous intéressent entrent facilement en combinaison; ainsi a-t-on pu confirmer par des réactions chimiques le parallélisme existant entre leur puissance oxydante et la différence de potentiel mesurée aux électrodes de leurs solutions.

Ainsi ces produits oxydés sont rapidement réduits par l'hydroquinone, la diphénylamine, la p-phénylènédiamine et le p-aminophénol; cette hydrogénation n'est que partielle par l'orthotoluidine et nulle par la benzidine; elle est également incomplète par l'ion ferreux et par l'ion iodure qui libère de l'iode; ces produits oxydés sont également réduits avec rapidité par

l'oxyhémoglobine qui est oxydée elle-même en donnant d'une part de la méthémoglobine et, d'autre part, des substances encore inconnues : pigments bruns existant dans le sang des malades atteints de cyanose quand ils sont traités par la sulfanilamide.

Si les réducteurs cités ci-dessus, ou quelque'autre plus énergique, se trouvent en présence de sulfanilamide au moment où son oxydation commence, seules ces substances réductrices seront oxydées sans que la sulfanilamide se trouve modifiée.

Les produits du métabolisme et de nombreux constituants cellulaires ainsi que des substances présentes dans un bouillon peptoné constituent ces réducteurs. En leur présence, les bactéries peuvent être plus ou moins protégées contre l'effet de la sulfanilamide, lentement oxydée.

Mais, si celle-ci n'est pas immédiatement réduite, l'activité et le pouvoir oxydant de ses dérivés sont tels qu'ils exercent sur les germes un effet léthal analogue à celui de l'iode ou du brome. Il va de soi que ces produits d'oxydation sont très bactéricides *in vitro*. Par suite de la présence d'un grand nombre de substances réductrices dans les tissus et les liquides tissulaires, il semble impossible de trouver les produits d'oxydation de la sulfanilamide dans les cellules vivantes; mais on les rencontre peut-être dans des tissus morts.

On peut se demander comment une substance aussi difficile à oxyder que la sulfanilamide peut être attaquée par l'oxygène dans les cellules vivantes. La même question peut du reste se poser pour l'acide acéti-

que, le sucre ou la graisse; mais pour ces derniers corps, il faut tenir compte de l'action des ferments actifs. Par contre, en ce qui concerne la sulfanilamide, aucune preuve d'une telle intervention n'a été apportée : mais ici la présence de ferments n'est pas nécessaire si l'on se rappelle que l'oxygène a un pouvoir oxydant représenté par  $+ 1,23$  v à la pression de une atmosphère avec un PH de 0. Comparée aux mesures faites sur la sulfanilamide au PH 4,6, la valeur correspondant à  $O^2$ , sous une atmosphère, est de  $0,95$  v et sous une pression de 50 mm. de Hg, de  $+ 0,78$  v.

La possibilité d'existence d'un facteur énergie ne peut soulever de difficultés, car il existe déjà l'exemple bien connu de l'adrénaline rapidement oxydée dans l'organisme. De plus, le potentiel d'oxydation de l'épinéphrine est dans une zone analogue à celle observée pour l'oxydation de la sulfanilamide. Mais une question reste posée : comment peut-il se former dans les cellules vivantes un oxydant suffisamment actif pour oxyder la sulfanilamide ou l'adrénaline ?

La réponse en est donnée par ce qui suit : la puissance oxydante de l'oxygène s'exerçant sur toutes les cellules qui respirent, provoquerait la mort de ces derniers si la molécule d'oxygène réagissait en donnant deux molécules d'eau, le potentiel se trouvant alors de 1,23 volts. Cette éventualité est écartée s'il se forme de  $H^2O^2$  à la place d' $H^2O$ , car dans ce cas le potentiel de  $O^2$  est seulement de  $0,26$  v. En l'absence de catalyseur,  $H^2O^2$  est entièrement inerte si elle se trouve à une faible concentration. Mais en présence

des catalyseurs métalliques qui se trouvent dans les cellules, l' $\text{H}^2\text{O}^2$  représente un oxydant beaucoup plus énergique que l' $\text{O}^2$ . Ainsi la catalase détruit complètement et assez rapidement  $\text{H}^2\text{O}^2$ , ce qui protège la cellule contre un potentiel supérieur à 0,26 v (niveau du potentiel du cytochrome). Si l'on introduit des substances capables d'oxyder même légèrement des réactifs à potentiel d'oxydation élevé, ces oxydants actifs peuvent attaquer des corps provenant de fonction des cellules; ces corps, dans le cas contraire, sont protégés de l'action oxydante de  $\text{O}^2$  et de  $\text{H}^2\text{O}^2$  par le mécanisme cité plus haut. Le potentiel des produits d'oxydation de la sulfamide pour un pH de 7 (calculé d'après les valeurs observées avec un pH variant entre 4 et 5) est de 0,45 v; ce chiffre représente un potentiel beaucoup plus élevé que celui qui fut jamais mesuré pour n'importe quelle autre substance organique (sauf la sulfapyridine oxydée et l'adrénalone).

N'importe quel système réducteur actif et intracellulaire serait attaqué par un oxydant d'une telle activité. Les constituants des cellules susceptibles d'être oxydés sont la catalase (un complexe ferreux sanguin), l'hémoglobine, le glutathion, le groupe sulfhydryle, l'acide ascorbique, etc. L' $\text{H}^2\text{O}^2$  s'accumulerait localement par suite de l'inactivation plus ou moins totale de la catalase. L' $\text{H}^2\text{O}^2$  avec des ions ferriques ou ferreux (présents dans le sérum et les tissus) est un oxydant rapide de la sulfanilamide et de la sulfapyridine.

La réaction une fois commencée, les produits toxi-

ques pour les bactéries, formés par oxydation, s'accumuleraient proportionnellement aux quantités d'O<sup>2</sup> présentes et d'H<sup>2</sup>O<sup>2</sup> produites.

Les microbes qui se trouvent dans la circulation sanguine et ceux séjournant dans les régions très vascularisées seraient particulièrement exposés aux effets bactéricides. L'apparition de méthémoglobine est un indice de l'activité intra-sanguine du corps bactéricide.

Réciproquement, les bactéries emprisonnées dans des tissus faiblement irrigués sont moins accessibles aux effets bactéricides.

L'immunité relative des tissus des hôtes vis-à-vis des effets toxiques est peut-être due à leur plus faible tension en O<sup>2</sup>, à leur métabolisme plus intense et à leur plus grande teneur en catalase. Cet entourage possédant des propriétés réductrices très accentuées protégerait les tissus contre les produits d'oxydation de la sulfanilamide ; le mécanisme protecteur serait identique à celui qui préserve les bactéries contre une solution d'iode ainsi que nous l'avons vu dans les expériences de Clark plus haut citées.

En général, toutes ces hypothèses semblent être d'accord avec les expériences de la clinique et du laboratoire. L'auteur pense que cette théorie cadre bien avec les faits actuellement connus et que le mode d'action de la sulfanilamide est celui qui vient d'être décrit.

Le médicament agit grâce à un processus d'oxydation qui porte surtout sur les bactéries et dans une cer-

taine mesure, ce qui est inévitable, sur les cellules des hôtes. Il n'est donc pas surprenant d'observer des effets toxiques en même temps qu'une action thérapeutique quand on utilise une semblable substance. Si les idées ci-dessus exposées ont quelque fondement, même partiel, l'avenir de la chimiothérapie bactérienne dépendrait de recherches systématiques portant sur les points suivants : potentiels d'oxydo-réduction, relation entre la structure moléculaire des substances organiques et les différences de potentiel de leurs solutions, problèmes des réactions merveilleusement complexes qui se produisent particulièrement au cours des différents stades d'oxydation des composés azotés. En tenant compte de ces données on peut ainsi, *a priori*, déterminer en gros la structure du corps à utiliser. Veut-on des potentiels élevés, il est alors préférable d'avoir le groupe oxydable en ortho plutôt qu'en para. Le groupe acide sulfonique n'est vraisemblablement pas essentiel au point de vue de l'activité bien qu'il provoque réellement une élévation de potentiel et une augmentation de la solubilité. Les composés hydroxylés seraient plus utiles que les composés aminés. Disons, pour terminer, que Shaffer se propose de faire des recherches de laboratoire sur les applications que peuvent avoir ces théories et qu'il va les soumettre à l'expérimentation.

*En résumé*, quant à la détermination du corps directement actif, cette conception est très voisine de celle de Mayer; de plus, comme celle-ci, elle suppose

la présence du corps directement actif parmi les produits d'oxydation du composé thérapeutiquement efficace. Les arguments fournis dans les deux cas sont identiques. Le côté original des idées de Shaffer est la relation qui lierait le pouvoir antimicrobien d'un médicament à la différence de potentiel d'électrodes fournis par les produits de son oxydation. Si cette manière de voir était exacte, elle permettrait de transformer le problème d'ordre biologique en une question purement physico-chimique.

Jusqu'à présent, les auteurs se sont surtout occupés de l'action du médicament sur le germe, laissant plutôt au second plan le rôle de l'organisme. Ce dernier, au contraire, est un facteur de toute première importance pour Levaditi dont nous allons maintenant exposer la théorie.



# THEORIE DE LEVADITI

## GENERALITES

Levaditi a voulu donner une solution biologique au problème du mécanisme d'action des organo-soufrés. D'après lui, si ces médicaments semblent agir plutôt sur le germe, comme cet auteur a été le premier à le démontrer avec Vaisman, ils activent cependant le potentiel défensif de l'organisme en intervenant dans le conflit qui s'engage entre le germe et cet organisme. Car :

1°) Les composés aromatiques azoïques ou non à fonction sulfamide, sulfone, sulfoxyde, sulfure, thiophénol, agissent *in vivo* (et parfois *in vitro* comme germicides) sur :

2°) Un grand nombre de microorganismes : streptocoques, pneumocoques, méningocoques, gonocoques, staphylocoques, bacilles typhiques et autres. Ces germes sont profondément différents les uns des autres au point de vue morphologique, biologique, biochimique, antigénique, etc... et sont tous rigoureusement spécifiques.

L'efficacité des organo-soufrés semble ne pas se limiter aux microbes proprement dits, mais elle s'exercerait aussi sur certains ultra-virus tels que ceux de la maladie de Nicolas-Favre, l'influenza.

3°) L'action des composés actifs sur ces germes est, pour ainsi dire, interchangeable, car, il n'y a pas de différence fondamentale entre les effets curatifs ou préventifs de ces dérivés ; seuls des écarts quantitatifs entrent en ligne de compte.

Ainsi, la seule chose commune dans ce conflit serait le terrain, c'est-à-dire l'organisme.

Avant d'exposer la théorie de Levaditi, il convient, avec cet auteur, de bien mettre en évidence quatre faits capitaux fournis par l'expérimentation :

1°) L'irrégularité des résultats thérapeutiques, ce qui est sans analogie avec ce que l'on savait de la chimiothérapie spécifique antispirillaire et antitrypanosomique : il est rare, en effet, d'observer dans deux expériences différentes, en travaillant avec la même souche et dans les mêmes conditions, des résultats absolument superposables. La même dose de médicament se montre inopérante dans quelques cas, partiellement efficiente dans d'autres, parfaitement curative par ailleurs.

2° De la notion précédente, il découle que l'effet thérapeutique ne peut être apprécié que par des méthodes statistiques, en établissant le pourcentage entre les sujets guéris et ceux qui succombent tôt ou tard, et cela par rapport au même nombre d'animaux témoins non traités.

3°) Les qualités non seulement curatives, mais encore préventives, des médications sulfurées disparaissent un certain temps après leur administration ; ce temps varie d'un animal à un autre.

4° Les animaux qui, grâce au traitement, échappent à une infection constamment mortelle pour les témoins, n'acquièrent pas, de ce fait, un état réfractaire appréciable (sauf exception *coli communis*, pneumocoque).

Après avoir attiré l'attention sur ces quelques points, voyons rapidement les armes dont disposent chacun des deux adversaires.

## I. — FACTEURS AGRESSIFS MICROBIENS

Envisageons, par exemple, le cas du streptocoque hémolytique. Celui-ci passe brusquement du bouillon de culture dans le péritoine du sujet inoculé. Le sort du microbe dépendra d'une part des éléments nutritifs du milieu fourni par l'espèce animale ou plutôt de l'individu auquel on l'administre, d'autre part du potentiel assimilatif du germe.

Selon l'intensité et la qualité de ces deux éléments, le streptocoque pourra ou non s'encapsuler et se multiplier. Si, malgré l'encapsulation, le streptocoque est absorbé par les phagocytes, ce qui survient en réalité, il met alors en jeu ses facultés toxigènes et lyse les leucocytes qui l'hébergent par sa leucocidine. (Celle-ci agit aussi bien *in vitro* qu'*in vivo*). En plus de la leucocidine, le streptocoque hémolytique sécrète d'autres toxines dont l'hémolysine en particulier. Ainsi les moyens de défense du streptocoque sont : 1° Son potentiel assimilatif dont dépend sa capsulation et sa

multiplication. 2° Ses toxines : leucocidine, hémoly-sine. Pour des germes différents, nous verrons que d'autres facteurs toxigènes comme les endo ou les exotoxines peuvent également entrer en jeu.

## II. — MOYENS DE DEFENSE DE L'ORGANISME

L'organisme dispose, pour se défendre, du pouvoir microbicide des humeurs et surtout de l'appareil phagocytaire.

### a) *Pouvoir microbicide des humeurs :*

C'est l'état réfractaire normal, l'immunité naturelle que possède l'organisme. Selon l'espèce animale ou la variété, ou même l'individu d'une part, suivant la souche bactérienne, elle-même, d'autre part, il y aura ou non adaptation entre le milieu et le germe : autrement dit, l'organisme pourra fournir, ou non, en qualité comme en quantité suffisante les principes assimilables par le nombre donné d'éléments microbiens qui l'envahissent. Si une telle adaptation est parfaite ou satisfaisante, les microbes se multiplieront ; sinon toute pullulation deviendra impossible et la stérilisation s'en suivra.

### b) *Phagocytose :*

Cette stérilisation ne peut être parachevée que par les phagocytes. Cette phagocytose comprend trois temps : 1° l'attachement de l'objet phagocytable sur la paroi du leucocyte ; 2° l'englobement proprement dit ; 3° la digestion intra-cytoplasmique.

1°) L'attachement est un phénomène d'ordre purement physicochimique n'exigeant pas la vitalité du phagocyte ; sans attachement préalable pas de phagocytose. Mais cet attachement est fonction de l'encapsulation du germe. Plus un microbe a tendance à s'encapsuler en assimilant dans le milieu humoral les éléments nécessaires à cette encapsulation (éléments dont nous ignorons et la nature et la provenance mais qui, d'après les études chimiques des antigènes, semblent être des polysaccharides associés à des protéides), mieux il se défend contre la phagocytose en entravant l'accrochage sur la paroi du globule blanc.

2° L'englobement est naturellement un phénomène d'ordre vital.

3°) La digestion intracellulaire se réduit, en dernière analyse, à un acte diastasique dont l'efficacité dépend d'une part de la nature de l'objet phagocyté et d'autre part de l'espèce de phagocyte intervenant.

Contrairement à la conception de Metchnikoff, les monocytes sont des éléments phagocytaires microbiens et, dans certaines conditions, les polynucléaires peuvent englober des hématies ou des débris cellulaires. Il y a cependant une certaine spécialisation dans les réactions cytologiques péritonéales : à la polynucléose succède une monocytose, fait confirmé par Long et Bliss.

### III. — FAÇON DONT INTERVIENT L'ORGANISME APRES ADMINISTRATION D'ORGANO-SOUFRES

L'organisme va alors avoir pour rôle :

- a) De transformer *in vivo* le composé chimique donné comme médicament ;
- b) De régler le rythme de l'élimination de ce composé ;
- c) De rendre inoffensives les armes agressives du germe ;
- d) De réaliser la dévitalisation totale ou partielle du microbe au moyen de son appareil phagocytaire.

#### a) TRANSFORMATION DU MÉDICAMENT « IN VIVO ».

Le médicament doit se transformer, car :

1°) — Levaditi et Vaisman ont montré que ni la chrysoïdine sulfamidée, ni la P.A.B.S. n'agissaient directement sur le streptocoque et thérapeutiquement sur la maladie que ce dernier provoque. Il leur a suffi pour cela, au lieu d'injecter ces deux corps par voie sous-cutanée, de les introduire dans la cavité péritonéale. Le médicament a besoin pour devenir actif de subir des transformations ailleurs que dans la cavité coelomique : soit dans le tissu cellulaire sous-cutané, dans l'intestin (voie buccale) ou encore dans divers organes.

Si on examine ce qui se passe *in situ* quand on injecte de la chrysoïdine sulfamidée sous la peau, on constate une coloration vitale élective intéressant surtout les éléments argentophiles pigmentaires qui

participent au système tropho-pigmentaire de Borrel et qui sont d'origine réticuloendothéliale ; il est probable qu'une telle coloration vitale régit la dispersion et la fixation élective de la couleur sur certains tissus ou éléments cellulaires à l'exclusion d'autres.

Ainsi Levaditi, Reinié et Béquignon ont montré que l'azoïque I administré *per os* à des souris porteuses de granulomes intropéritonéaux se localise électivement au niveau de ceux-ci. C'est probablement dans le complexe nucléocytoplasmique de la cellule même que l'élaboration s'effectue afin d'aboutir à la synthèse du principe X véritablement agissant.

2°) — En supposant même que la fonction sulfamide soit directement active, on ne voit pas très bien comment, depuis la découverte des sulfoxydes, sulfones, etc., ces corps, réputés comme actifs pourraient se transformer en sulfamide.

#### *Nature du principe X.*

Ce n'est certes pas une fonction sulfamide, sulfone, sulfoxyde, etc. : ce serait trop simple. Au contraire, il est plausible d'admettre que chacune des fonctions  $\text{SO}^2\text{NH}^2$ ,  $\text{SO}^2$ ,  $\text{SO}$ , thérapeutiquement actives ou d'autres que nous ignorons, prêtent ce qu'elles ont de commun, le soufre, à la synthèse d'un complexe protéosulfuré, synthèse assurée par les éléments cellulaires. Ce serait là l'origine du principe X, principe libéré dès son élaboration intracellulaire et qui agirait d'autant mieux qu'il interviendrait à l'état naissant. Les recherches de Soehring semblent fournir des indications plaidant en faveur de l'interaction des protéines et de certains azoïques sulfamidés.

Ainsi, l'intervention de l'organisme dans le processus qui préside à la transformation des médicaments benzéniques sulfurés *in vivo* est incontestable.

Cependant, on ignore les diverses phases évolutives de ce processus, comme la nature chimique du principe véritablement actif.

b) RÔLE DE L'ORGANISME DANS LA DISPERSION ET L'ÉLIMINATION DU MÉDICAMENT.

Il faut remarquer : 1°) — Le rôle primordial de l'émonctoire rénal, qui, réglant l'élimination, influence directement la teneur des tissus et des humeurs en principes actifs, et, par conséquent, l'effet curatif. 2°) — Le rapport entre l'état pathologique et la dispersion des groupements efficaces dans l'ensemble de l'organisme et surtout leur pénétration dans certaines cavités tel l'espace sous-arachnoïdien. En effet, la barrière hémato-encéphalique devient d'autant plus perméable qu'elle est le siège de processus inflammatoires aigus. Or, il importe au premier chef, que le principe actif puisse se trouver à temps et en quantités suffisantes au siège même du conflit se passant entre l'appareil défensif (phagocytaire ou humoral) et le germe.

c) RÔLE DE L'ORGANISME DANS LA SUPPRESSION PARTIELLE OU TOTALE DU POTENTIEL PROLIFÉRATIF, CAPSULO-GENÈ ET TOXIGÈNE DU MICROBE.

1°) — *Action sur le potentiel prolifératif.*

Il est démontré que, sous l'influence de la médication antimicrobienne efficace, quelle qu'elle soit, le

potentiel prolifératif du germe subit un arrêt considérable, voire même une suppression complète : ceci est prouvé par toutes les observations microscopiques concernant les diverses phases évolutives de l'infection péritonéale expérimentale : si le médicament est administré à temps et à doses convenables, si la quantité de germes inoculés par voie intra-cœlomique ne dépasse pas une certaine limite (en rapport avec la virulence initiale), le microbe (streptocoque, pneumocoque, Friedländer, etc.), après une courte période « d'hésitation », cesse de pulluler. On constate des altérations plus ou moins intenses de l'agent pathogène. Finalement tout se passe comme si l'on avait inoculé, par la même voie et à des souris normales, non traitées, des microbes de la même espèce mais faiblement virulents ou totalement apathogènes ainsi que l'ont montré Levaditi et Vaisman. Pour expliquer cette action inhibitrice sur le potentiel prolifératif du microbe, Levaditi, en dépit des constatations effectuées *in vitro*, ne pense pas qu'il s'agisse d'une action directe, c'est-à-dire antiseptique du médicament sur ce potentiel ; un mécanisme indirect est plus plausible : un germe, recueilli dans un tube de culture est adapté à un métabolisme particulier réglé par la qualité et la quantité des divers principes nutritifs du milieu artificiel. Transporté dans un organisme réceptif, il ne réussit à s'y multiplier et à créer l'état pathologique que si le milieu intérieur de cet organisme lui fournit les matériaux assimilables nécessaires, matériaux qui sont plus ou moins dissemblables de ceux aux dé-

pens desquels il était habitué à vivre *in vitro*. Il faut donc qu'il s'adapte pour pouvoir extérioriser son potentiel prolifératif sinon son sort est réglé d'avance. La virulence dépend donc, pour une bonne part, de cette capacité d'adaptation. Il est plausible que le médicament (ou plutôt les produits de sa transformation) modifient précisément la constitution de ce milieu intérieur. Des changements dans la structure physico-chimique des protéines, des glucides ou des lipides peuvent en résulter, modifications compatibles avec la vie des cellules de l'organisme mais incompatibles avec l'extériorisation du potentiel prolifératif du germe. Mais nul ne sait encore quelles sont ces modifications.

2°) — *Action sur la capsulogénèse.*

A) — Grâce au traitement organo-soufré, l'organisme agit sur la capsulogénèse qu'il empêche. Le mécanisme intime de cette action a été mis en lumière par Levaditi, Vaisman et Mlle Krassnoff à l'aide d'expériences portant sur le pneumocoque et le Friedländer, venant confirmer les résultats obtenus précédemment avec le streptocoque. Ces auteurs ont ainsi pu montrer qu'un pneumocoque doué de potentiel capsulogénétique réussit à se multiplier dans la cavité péritonéale de la souris et à se soustraire à la phagocytose des polynucléaires. Si, au contraire, le diplocoque est dépourvu d'un tel potentiel, il devient rapidement la proie des phagocytes et disparaît de l'exsudat coelomique. L'interdépendance de la capsulogénèse et de la virulence est hors de doute.

B) — Par contre, l'encapsulation préalable des pneumocoques ou des B. de Friedländer (germes vitalisés) leur confère une activité pathogène particulièrement accusée : « Véritable cuirasse, la capsule protège le germe contre l'englobement par les phagocytes et facilite sa pullulation *in vivo*. Le potentiel capsulogène se trouve donc à la clé de la virulence du pneumocoque ». (Remarquons, du reste, que la capsule protège non seulement les pneumocoques vivants mais, presque au même titre, les pneumocoques encapsulés tués par un chauffage à 60° ou par contact avec l'éther).

C) — La non phagocytose des pneumocoques encapsulés n'est due à une suppression du potentiel phagocytaire pour cette raison que ces leucocytes peuvent encore phagocyter des pneumocoques avirulents et non capsulogènes alors qu'ils ne peuvent englober des pneumocoques virulents et déjà encapsulés.

D) — Sous l'influence de la médication, le milieu intérieur devient impropre à la multiplication normale des pneumocoques ou des B. de Friedländer et inapte à favoriser l'extériorisation de leur potentiel de capsulogénèse.

Ainsi, l'efficacité thérapeutique apparaît dans le domaine de l'infection pneumococcique entièrement dépendante de la capsulogénèse comme elle l'est dans le domaine des streptococcies expérimentales.

### 3°) — Action sur la toxicogénèse.

Levaditi et Vaisman remarquèrent les premiers le rôle que remplit la neutralisation des toxines ou l'em-

pêchement de leur élaboration dans le mécanisme de la guérison chimiothérapique des infections streptococciques. Par des expériences effectuées *in vitro* ils démontrèrent la réalité du phénomène de neutralisation. Ces expériences révélèrent un empêchement net de l'hémolyse et de la leucolyse. En ce qui concerne la première, l'hémolysine avait été préparée par centrifugation de cultures jeunes.

Dans les expériences ayant trait à la leucolyse on put remarquer que les leucocytes conservent longtemps leur aspect morphologique normal et leur vitalité, alors qu'ils se vésiculisent et cessent d'émettre des prolongements amiboïdes dans les mélanges témoins exempts de composés sulfamidés. Ces données furent confirmées par Meyer qui conclut que le *Prontosil* détruit la toxine du streptocoque (hémolysine), mais seulement en faible quantité. D'autres expérimentateurs ont enregistré des résultats analogues en se servant des azoïques et de la P.A.B.S. Osgood et ses collaborateurs ont observé que si le diamètre moyen des plages hémolytiques qui se forment autour des colonies de streptocoques sur gélose sang est de 2 mm. 4 dans la culture témoin, ce diamètre est respectivement de 1 mm. 7 et 1 mm. 9 dans les cultures contenant de la sulfamide à 1/1.000 et à 1/10.000. Il conclut que l'action majeure de la P.A.B.S. sur le streptocoque bêta semble être la neutralisation de ses toxines.

Huntington révèle un certain retard de l'hémolyse provoqué par la présence de 200 mgr. de P.A.B.S. %.

Cependant, d'après Gross, Cooper et Léwis, si le pouvoir neutralisant du *Prontosil* et de la P.A.B.S. à l'égard de l'hémolysine streptococcique est très faible, ne dépassant pas une unité hémolytique, par contre celui que révèle le *Prontosil soluble* est plus accusé. Il s'agit de réactions *in vitro* donc n'ayant qu'une valeur indicative. Les choses peuvent se passer tout autrement dans l'organisme vivant où des traces d'hémolysine seraient facilement neutralisées au fur et à mesure de leur élaboration par le streptocoque.

Le pouvoir antihémolytique de la P.A.B.S. est réel quoique peu marqué *in vitro* pour les mêmes auteurs. Suivant Madisa et Snow, les azoïques sulfamidés et les sulfamides empêcheraient l'effet fibrinolytique du streptocoque, fait non confirmé par Hutington.

Les toxines streptococciques n'ont pas été les seules à être étudiées par Levaditi et Vaisman qui ont fait porter leur expérimentation sur des endo et exotoxines d'origines variées.

### 1° Endotoxines.

Levaditi et Vaisman ont été conduits à admettre que les dérivés benzéniques sulfurés peuvent exercer *in vivo* une action neuralisante vis-à-vis des endotoxines microbiennes en se basant sur les remarques qui suivent : ces auteurs avaient observé que des souris inoculées avec du gonocoque, par voie intrapéritonéale, sont tuées en 24 à 48 heures.

A quoi est due la mort de l'animal ? Deux cas peuvent se présenter : tantôt les souris succombent à une péritonite gonococcique, riche en cocci libres ou in-

traleucocytaires (infection locale, culture du péritoine et du sang positives), tantôt la mort est attribuable à une lyse du gonocoque et à une intoxication par ses endotoxines. Dans ce dernier cas, le liquide péritonéal est exempt de diplocoques libres (autostérilisation mortelle) ou n'en contient qu'en voie de dégénérescence. Ce qui paraît prouver cette action nocive de l'endotoxine gonococcique, c'est d'une part, le fait que l'inoculation d'une suspension concentrée de gonocoques vivants, exempte de mucine, peut, dans certains cas, provoquer, en une vingtaine d'heures, le décès de la souris avec absence de culture intrapéritonéale, et, d'autre part, ce fait que des gonocoques préalablement tués par un chauffage à 55°, additionnés ou non de mucine, produisent des effets analogues. Partant de ces expériences, Levaditi et Vaisman cherchèrent à isoler cette endotoxine : pour l'obtenir, ils utilisèrent des extraits de corps microbiens dévitalisés par congélation et décongélation d'une émulsion concentrée de gonocoques. Ils l'injectent après centrifugation, à des souris, par voie veineuse, ce qui provoque la mort des animaux en 24 ou 48 heures. Les résultats cependant sont meilleurs avec une émulsion concentrée de gonocoques dont les corps microbiens sont isolés par centrifugation, desséchés dans le vide sulfurique et injectés dans la cavité coelomique. Puis, par administration de certains dérivés benzéniques sulfurés, tels que la diaminodiphénylsulfine, la dioxydiphénylsulfone, le diacétyldiamino-diphénylsulfoxyde et surtout le 4-nitro-4' aminodiphénylsulfoxyde, ils se

rendirent compte que ces corps agissent curativement, que la mort des souris témoins soit due à une péritonite gonococcique ou à une intoxication par les endotoxines gonococciques. Donc l'activité thérapeutique *in vivo* de certains dérivés benzéniques sulfurés est à la fois antimicrobienne et antitoxique. De plus, les souris ayant survécu à une inoculation intrapéritonéale d'endotoxine gonococcique, acquièrent l'immunité antigonococcique. Celle-ci ne se produit pas chez les souris guéries par le médicament sus-cité. Il semble donc que ce dérivé benzénique sulfuré, en neutralisant l'endotoxine, annihile en même temps son pouvoir antigonococcique vaccinant.

L'endotoxine gonococcique n'a pas été la seule étudiée car il a été montré expérimentalement que certains dérivés benzéniques sulfurés à fonction sulfamide, sulfones ou sulfoxyde exercent *in vivo* une action antiendotoxique manifeste à l'égard des endotoxines élaborées par le méningocoque, le bacille d'Aertrycke, dysentériques (Flexner et Shiga) et la *Pasteurella avicida*. Cependant, il n'y a pas toujours concordance entre l'activité antiendotoxique de ces composés et leur activité anti-infectieuse.

#### Mécanisme de l'activité antiendotoxique.

D'après des expériences faites sur des souris avec les endotoxines des bacilles dysentériques purifiées chimiquement, on voit que le poison agit rapidement en provoquant une intoxication massive ; il s'agit, très probablement, d'une action sur le système vasculaire considéré dans son ensemble quelle que soit la voie

de pénétration du poison (voie péritonéale ou voie sanguine). Cependant, la voie intracérébrale serait moins favorable.

C'est donc sur un principe toxique, agissant rapidement, que le médicament antiendotoxique exerce son influence neutralisante dans l'organisme vivant ; il s'ensuit que cette influence doit elle-même se manifester avec rapidité et que, probablement, elle ne saurait persister au delà d'une certaine limite particulièrement restreinte. Cette façon de voir est pleinement confirmée par l'expérience : la résistance conférée par ces médicaments aux souris intoxiquées par l'endotoxine Flexner s'épuise rapidement. Il est probable que l'activité antiendotoxique du médicament cesse dès que, par son groupement toxigène, l'endotoxine s'est fixée sur les tissus réceptifs. C'est donc dans les quelques heures qui succèdent à l'introduction dans l'organisme de l'endotoxine d'une part, du dérivé antiendotoxique d'autre part, que s'engage entre ces deux facteurs le conflit aboutissant soit à la neutralisation, soit à la destruction de la fonction toxigène de l'endotoxine. Ici également, l'organisme ne reste pas indifférent car on constate aussi, dans le domaine de la chimiothérapie antiendotoxique, le phénomène de l'inabsolu qui caractérise déjà la chimiothérapie antibactérienne. Ainsi le mécanisme de l'action antiendotoxique n'est pas sensiblement différent de celui qui préside à la guérison chimiothérapique des maladies microbiennes proprement dites. Dans les deux cas, c'est avec le concours de l'orga-

nisme que s'effectue l'acte antiagressif de la défense.

On pourrait croire que l'effet curatif de la chimiothérapie serait dû à une action neutralisante que les dérivés efficaces exerceraient directement sur la fonction toxigène de l'endotoxine. Mais certains organo-soufrés, en particulier la P.A.B.S., ne peuvent supprimer *in vitro* l'activité toxigène des endotoxines du bacille d'Aertrycke et du bacille dysentérique Shiga, ceci dans des conditions expérimentales variées. Ainsi, les dérivés benzéniques sulfurés, jouissant de propriétés chimiothérapiques antiendotoxiques, n'agissent pas tels quels dans l'organisme vivant pour anihiler la fonction toxigène de l'endotoxine, mais indirectement après avoir subi, dans le même organisme, des modifications plus ou moins profondes de leur constitution chimique.

Ces modifications, dont il reste à préciser la nature peuvent s'effectuer ailleurs que dans l'intestin, car l'efficacité antiendotoxique apparaît même si l'on injecte le médicament sous la peau. Il y aurait lieu ainsi d'envisager l'intervention du foie.

Levaditi ne serait pas éloigné d'admettre que le principe directement actif contre les microbes et provenant de la transformation des organo-soufrés serait le même que celui agissant sur les endotoxines. Donc les effets antibactériens et antiendotoxiques s'associent dans un même but : la mise hors de partie des armes agressives de l'agent pathogène.

De quelle manière ce principe actif réalise-t-il *in vivo* la neutralisation de la fonction toxigène de l'en-

dotoxine ? C'est encore du domaine de l'hypothèse. Cependant, il est vraisemblable que des phénomènes d'oxydo-réduction pourraient jouer un rôle effectif dans la désintoxication chimiothérapique de certains groupements fonctionnels toxigènes de la molécule protéinique ou glucido-lipidique des endotoxines.

Certains composés aromatiques non sulfurés, comme l'hydroquinone et son dérivé acétylé, étant également doués de propriétés antiendotoxiques, il se pourrait donc, qu'à la suite de transformations quinoïdes dans l'organisme, les dérivés benzéniques sulfurés assurent par voie d'oxydo-réduction la destruction des groupements fonctionnels toxigènes des endotoxines protéiniques ou glucidoprotéiniques microbiennes. Il se peut également que certains organes oxydo-réducteurs, et en particulier le foie, interviennent dans ce processus de désintoxication chimiothérapique. Il est possible qu'en dernière analyse le mécanisme de cette désintoxication ne soit pas très éloigné de celui dont l'organisme lui-même se sert pour rendre inoffensives les doses sous-toxiques des endotoxines microbiennes.

Mais ce sont là des possibilités ou plutôt des hypothèses de travail ; seule une expérimentation systématique pourra fournir la clé du problème particulièrement intéressant de la chimiothérapie antiendotoxique.

## 2° Exotoxines.

La plupart des dérivés benzéniques sulfurés à fonction sulfamide, sulfone, sulfoxyde ont été expérimentés chez la souris contre l'action des exotoxines sta-

phylococciques, diphtériques, du Vibron septique, du bacille histolyticus, et dysentérique. Mais il fut impossible de constater *in vivo* un effet antitoxique comparable à celui enregistré à l'égard des endotoxines.

Ainsi ces dérivés benzéniques sulfurés, désintoxiquent *in vivo* principalement les endotoxines et non pas ou tout au moins pas au même degré les toxines sécrétées par le germe pathogène (exotoxines).

d) DÉVITALISATION TOTALE OU PARTIELLE DU MICROBE AU MOYEN DE L'APPAREIL PHAGOCYTAIRE.

On ne peut mettre en doute l'action de la phagocytose dans la dévitalisation du germe pathogène chez les animaux traités efficacement par la chimiothérapie antimicrobienne. Même si l'on suppose, ce qui n'est pas prouvé, que les médicaments efficaces exercent *in vivo* une action bactériostatique directe, cette action n'étant pas germicide, il faut admettre qu'un autre facteur achève ce qu'a commencé la bactériostatie. Ce facteur n'est donc autre que la phagocytose. C'est elle qui assure, grâce à l'englobement et à la digestion intracellulaire, l'anéantissement définitif ou tout au moins temporaire de l'agent morbigène. Les monocytes ont un rôle capital dans la dernière partie du drame qui se joue entre l'organisme et le germe. Grâce à leur aptitude phagocytaire, s'exerçant vis-à-vis de germes encapsulés, grâce à leur insensibilité à l'égard de la leucocydyne, ils conduisent à la stérilisation souvent définitive de l'infection.

Quoi qu'il en soit, aucune différence n'existe entre la thérapeutique chimique et l'immunité naturelle.

## CONCLUSIONS GENERALES

La virulence de certains microbes dépend plus de leur potentiel prolifératif et capsulogène que de la capacité phagocytaire des leucocytes.

Une souche de streptocoques, de pneumocoques ou de B. de Friedländer, par exemple, est pathogène pour la raison qu'elle trouve dans l'organisme les matériaux nécessaires à une pullulation capsulogénétique. Les médicaments sulfurés thérapeutiquement actifs (ou ce qui semble plus probable les dérivés que l'organisme élabore à leurs dépens), en rendant le milieu intérieur impropre à favoriser la multiplication et la capsulogénèse normales du germe, font que ce germe devient apte à être englobé par les leucocytes. En l'absence de cette cuirasse protectrice qu'est la capsule et maté dans ses moyens agressifs, le microbe devient facilement la proie des phagocytes comme un germe dépourvu de virulence ; il est alors voué à une mort certaine, à moins que, par voie de sélection et se vaccinant à son tour, il réussisse à échapper à la phagocytose et à provoquer des récidi-  
ves (ce que l'expérimentation démontre). Ainsi les dérivés benzéniques sulfurés, azoïques ou non, agissent *in vivo* sur le germe pathogène, par l'intermédiaire de l'organisme dont le rôle consiste à transformer le médicament, à régler le rythme de son élimination, à entraver la multiplication normale du microbe, à empêcher sa capsulogénèse et à assurer sa destruction temporaire ou définitive au moyen de l'ap-

pareil phagocytaire. La stérilisation totale ne sera obtenue que si, réunis, le potentiel de résistance de l'animal et l'action acapsulogénétique et antitoxique du médicament se trouvent portés au maximum.

Les analogies entre les facteurs qui assurent la résistance naturelle et ceux qui interviennent dans la guérison médicamenteuse sont telles que Levaditi identifie ces deux ordres de processus défensifs. Cette manière de voir est encore confirmée par l'action des organo-soufrés vis-à-vis des endotoxines. Les mécanismes d'action de la chimiothérapie antiendotoxique et antibactérienne seraient identiques.

## DISCUSSION

A première vue, la théorie de Levaditi semblerait souffrir quelques exceptions si l'on voyait dans l'action acapsulogénétique du médicament, un fait d'application générale. Ainsi, Coggeshall a montré que la sulfamide est efficace dans le paludisme expérimental du singe. Des constatations assez semblables ont été faites par Dos Gupta et R. N. Chapra chez le même animal infecté par le *P. Knowlesi* et traité par le *Prontosil*. De même, Levaditi, Mc Collum et G. M. Findley ont mis en évidence l'action préventive et curative de la P.A.B.S.

On pourrait donc croire que cette théorie ne s'applique pas aux hématozoaires et aux ultra-virus. Mais cette dernière supposition serait fausse, car il faut

concevoir l'action acapsulogénétique du médicament comme un témoin restreint de son activité qui se manifeste d'une façon différente et plus générale sur les germes non capsulogènes.

## OPINIONS DE BURGERS ET DOMAGK

Les vues de Bürgers et Domagk ne diffèrent pas essentiellement de celles de Levaditi.

Pour Bürgers, le mécanisme d'action du *Prontosil* est double. Il est conditionné d'une part par le fait que le médicament pénétrant dans le streptocoque, lèse ce microbe ; il paralyse la formation de ses toxines et peut-être empêche-t-il l'encapsulation du streptocoque hémolytique ; d'autre part, il dépendrait également de la mobilisation des processus défensifs de l'organisme.

Les résultats négatifs ou défectueux du *Prontosil* dans les infections à streptocoques viridans seraient dus probablement à une neutralisation ou à une mauvaise pénétration du médicament à travers l'ectoplasme ou la capsule du microbe.

Dans son article princeps de 1935, Domagk disait qu'il ne savait pas si le *Prontosil* agissait directement ou indirectement : « Mais comme il ne possède aucune action *in vitro* vis-à-vis du streptocoque et du staphylocoque le *Prontosil* est un agent chimiothérapique vrai ». Plus tard, l'auteur précisa sa manière de voir relative au mécanisme d'activité du *Prontosil* : « Il ne s'agit pas d'une action non spécifique indirecte et générale, portant sur l'organisme : par exemple d'une excitation du système réticulo-endothélial com-

me l'admettent certains auteurs. Il serait alors difficile de comprendre pourquoi les composés du groupe du *Prontosil* agiraient spécifiquement vis-à-vis du streptocoque et n'auraient qu'une action médiocre sur les autres bactéries. Certaines dégénérescences constatées par Domagk sur des cocci prélevés sur des animaux traités par le *Prontosil* plaident également en faveur d'une attaque directe du germe par le médicament ou par des produits de sa transformation dans l'organisme animal. Ce qui est curieux c'est que des formes de dégénérescence de streptocoques, semblables à celles dont il vient d'être question, ne se rencontrent ni dans le bouillon, ni dans le sérum ; de plus, si l'on injecte dans la cavité péritonéale de la souris le contenu du tube, tout se passe comme s'il ne contenait pas de *Prontosil*.

La première phase de l'effet chimiothérapique de ce médicament est sa fixation sur les germes. Quant à savoir si la phagocytose intervient alors pour faciliter la destruction des cocci dans l'organisme ou si ceux-ci sont tués par une altération des processus spécifiques de leur métabolisme ou de leur mitose empêchant leur multiplication, cette question encore obscure sera l'objet de recherches futures. Mais ce qui est certain, c'est que l'organisme joue toujours un rôle important dans la destruction des agents microbiens.

Ainsi, les combinaisons prontosilées agissent comme adjuvants des moyens de guérison naturelle et mettent l'organisme en état de juguler l'infection même dans les cas où les forces défensives ordinaires sont insuffisantes.

## THEORIE DE G. JEANNENEY ET L. CASTANET

Relatons maintenant les opinions de G. Jeanneney et L. Castanet concernant le mécanisme anti-infectieux des corps azoïques sulfamidés.

D'après ces auteurs, le tissu sanguin d'un sujet qui n'a pas reçu de médicaments est susceptible, selon les germes qui l'envahissent, de réagir de deux façon différentes :

1°) — Le sang peut manquer d'éléments favorables au développement de certaines espèces microbiennes: c'est là un phénomène statique appelé action bactériostatique. Le milieu sanguin empêche le développement des microbes dits dans ce cas, sérosaprophytiques, car ils ne peuvent vivre qu'accidentellement en saprophytes dans le tissu hématique.

2°) — Pour d'autres micro-organismes (streptocoques, staphylocoques), le sang est un véritable milieu électif de culture : les germes sont alors dits sérophyles. Afin de lutter contre cette seconde sorte d'agresseurs, l'organisme met en jeu les phénomènes bactéricides qui sont des moyens dynamiques de défense.

Les médicaments, introduits dans le sang, peuvent agir selon deux mécanismes : d'abord en renforçant

la défense passive du milieu intérieur à la façon d'un antiseptique dans un bouillon de culture ; ensuite en excitant le pouvoir hémobactéricide, ce qui donne alors lieu à un phénomène défensif dynamique.

Pour Wright, le pouvoir hémobactéricide comprend :

1°) — La réaction phylactique qui n'est autre que la phagocytose ; celle-ci est déclenchée par la présence, dans le sang, de germes à faible concentration.

2°) — La réaction épiphylactique qui est due à des sécrétions leucocytaires ; celles-ci sont provoquées instantanément par l'existence, dans le liquide hématique, de microbes à concentration plus élevée ; cette réaction épiphylactique résulterait de la lyse des leucocytes qui, vivants ou morts, abandonneraient dans la circulation des substances bactéricides.

Jeanneney, Castanet et Cator ont mis au point une méthode permettant de mesurer avec une grande approximation et de traduire par une courbe ce pouvoir hémobactéricide. Ils opèrent soit en comparant des cellules gélosées ensemencées avec les mêmes dilutions microbiennes (streptocoques) en présence de sang normal et de sang de sujets ayant reçu des substances azoïques, soit en numérant les colonies qui poussent après mélange de sang à des dilutions microbiennes de plus en plus faibles.

L'étude de l'action thérapeutique des composés organo-soufrés a montré que ces corps semblent agir non seulement sur les deux éléments du pouvoir hémobactéricide (leucocytes et sérum), mais encore sur les globules rouges : donc, tous les éléments du tissu sanguin réagiraient à la sollicitation de ces corps.

D'autre part, l'action antiseptique banale de ces derniers, quoique faible, existe cependant ; en rendant les humeurs inaptes au développement des microbes elle vient se joindre aux autres moyens de défense de l'organisme.

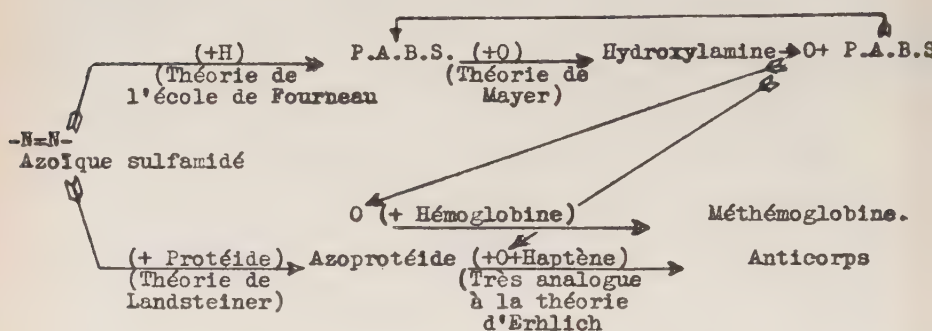
Ainsi, d'après Jeanneney et Castanet, le mécanisme de l'activité des sulfamidés serait double :

En premier lieu, l'azoïque agit comme un mordant permettant l'attaque du germe par le colorant ou par les leucocytes.

En second lieu, le mode d'action principal de l'azoïque et de la sulfamide est de se « copuler » aux protéides qu'ils rencontrent pour donner naissance à des azoprotéides ; pour avancer cette seconde assertion, les auteurs se basent sur les conceptions de Landsteiner et de son école, conceptions relatives au mode d'apparition des anticorps dans l'organisme.

Ainsi, Landsteiner et ses élèves ont montré que l'azoïque se combine aux protéides sanguins ou microbiens en donnant des azoprotéides. D'autre part, il existerait dans l'organisme des haptènes qui s'attacheraient aux antigènes pour donner des anticorps. Les azoprotéides vont se comporter comme des antigènes en s'unissant en présence d'un coferment (acides uroïques : galacturonique, glycuronique, etc.) et grâce à un phénomène d'oxydation à ces haptènes pour engendrer des anticorps. Le phénomène d'oxydation lui-même se trouve favorisé par la présence d'hydroxylamine.

Le mécanisme intime de l'action des azoïques sulfamidés peut se représenter par le schéma suivant :



Dans cette réaction oxydante, l'hydroxylamine se comporte comme un véritable catalyseur qui, après avoir permis l'union de l'azoprotéide avec l'haptène, recommence son cycle.

Ce mécanisme d'action des sulfamidés, tel qu'il vient d'être exposé, explique pourquoi la P.A.B.S. n'agit qu'après une sorte d'incubation tandis que l'hydroxylamine a une action pour ainsi dire immédiate.

De leurs recherches avec Cator, portant sur la mesure du pouvoir hémobactéricide, les auteurs ont pu déduire que l'administration de sulfamide augmente le pouvoir hémobactéricide comme le fait un vaccin et il leur a été possible de tirer les conclusions suivantes :

Le sang provenant de donneurs, soumis au préalable à la thérapeutique sulfamidée, présente une augmentation du pouvoir hémobactéricide qui se conserve encore plusieurs jours *in vitro*. L'adjonction

faite à ce sang *in vitro* de sulfamidochrysoïdine renforce encore ce pouvoir et en prolonge la durée.

Si l'on fait une transfusion, soit avec du liquide hématique des donneurs traités par ingestion ou injection de sulfamide, soit avec du sang ayant déjà subi, par un contact prolongé, une action plus poussée de la part des organo-soufrés, on constate aussi une élévation de ce pouvoir hémobactéricide. Ce dernier croit encore régulièrement par la suite dans les cas suivis de guérison. Il y aurait alors une véritable greffe chimique capable de continuer son évolution utile dans l'organisme du receveur. Enfin, si à un donneur déjà vacciné, on administre des composés azoïques ou des sulfamidés, l'effet bactéricide, dû à la vaccination, se voit encore renforcé.

La comparaison de l'action des organo-soufrés et de celle des vaccins est si vraie que si certains sujets, préalablement dépourvus d'haptènes, ne réagissent pas aux vaccins et ne créent pas d'anticorps, de même ces individus ne subissent pas les effets favorables des sulfamides. Ces conceptions ne sont pas purement théoriques, car la réalisation pratique en a montré l'efficacité.

Mais, dans tous les cas, les leucocytes jouent un rôle important, comme en témoigne l'expérience de Buttle déjà citée (voir p. 50).

Ainsi, la question se posait de savoir si les azoïques et les sulfamides agissent à la manière des « antiseptiques » ou si l'azoïque, jouant le rôle « d'antigène », le mécanisme de l'immunité entrerait en jeu.

Il importe, dès à présent, de préciser le sens un peu particulier des mots antiseptiques et antigènes, tels que les comprennent les auteurs. Pour eux, les antiseptiques sont des substances à action chimique, spécifique, monotropique et agressive, s'exerçant sur un élément biologique lequel parasite l'organisme ; les antigènes sont des substances qui, injectées à un sujet à dose convenable, font apparaître chez ce dernier des qualités défensives strictement spécifiques.

Les recherches de ces années passées ont montré que l'action des sulfamides et des azoïques, loin d'être spécifique et monotropique, est au contraire polyvalente puisqu'elle intéresse à la fois le streptocoque, le staphylocoque, le pneumocoque, le gonocoque.

De plus, les résultats de Mayer relatifs à la chimiothérapie antitétanique par la P.A.B.S. et l' $\alpha$ -(p-amino-benzène-sulfamido)-pyridine et ceux de Levaditi et Vaisman visant les endotoxines gonococciques, méningococciques et dysentériques démontrent que les organo-soufrés n'agissent pas uniquement sur l'élément vivant parasite de l'organisme.

Ainsi, les azoïques et les sulfamides ne sont pas de simples antiseptiques. Seraient-ils alors des antigènes ? En réalité, les travaux de Ramon sur les vaccinations associées semblent avoir démontré qu'on ne peut plus attribuer à l'antigène ce caractère d'étroite spécificité que contient sa définition. Bien mieux, le tapioca, l'alun, le chlorure de calcium, le jaune d'œuf, substances non spécifiques par excellence, accroissent considérablement l'intensité et la rapidité d'appari-

tion de l'immunité déclenchée par une anatoxine spécifique.

Il semble que les azoïques et les sulfamides obéissent aux mêmes lois :

On le démontre par l'étude de l'action des azoïques dans leur lutte contre les pneumocoques en tenant compte des travaux de Gochel et Avery. Pour Machebœuf, il existerait, dans tous les types de pneumocoques, un polyoside commun sur lequel se fixent tous les sérums antipneumococciques. Par contre, pour chacun des types de pneumocoques I, II, III, on constate l'existence d'un polyoside différent, propre à l'espèce. Le polyoside du groupe III est un acide glycuronique.

Ce corps, par lui-même, est incapable de faire naître un anticorps.

Mais si, avec Gochel et Avery, on injecte à un lapin un azoprotéide, il se combine à l'acide glycuronique et provoque l'apparition d'un anticorps spécifique.

Si, au lieu d'injecter un azoprotéide on introduit *in vivo* ou *in vitro* dans le sang un azoïque comme la sulfamidochrysoïdine, il y aura également formation d'azoprotéide puis oxydation de ces éléments par l'hydroxylamino-phénylsulfamide libérée.

Sous l'influence de cette oxydation, selon la théorie plus haut énoncée, l'azoprotéide s'unira aux haptènes contenus naturellement dans le sang.

L'introduction d'un azoïque dans le milieu sanguin permet à celui-ci d'utiliser toutes les substances hap-

tènes contenues dans son sein. Cette théorie permet aussi d'expliquer l'action des azoïques sur les microbes les plus divers ainsi que sur les toxines ; elle rend compte également de la différence d'action que manifeste l'azoïque vis-à-vis des divers éléments d'une même espèce microbienne : dans le premier cas, l'azoïque permet la mise en œuvre de toutes les substances haptènes appartenant à une race microbienne ; dans le deuxième cas, l'union ne s'accomplit qu'avec la substance haptène propre à une variété de germes. De ces considérations, il résulte que ce sont *les réactions secondaires* à la constitution de l'azoprotéide qui sont *spécifiques* et non l'azoïque par lui-même.

Ainsi, pour Jeanneney et Castanet, « l'azoïque par lui-même n'est pas, au sens strict du mot, un antigène, mais, *il permet secondairement la constitution d'un anticorps.*

*En résumé*, cette théorie constitue une synthèse des idées d'Erhlich, de l'Ecole de Fourneau, de Landsteiner et de Mayer.

## CONCLUSIONS

Dans la partie qui se joue chez un sujet infecté par un microbe et traité par un organo-soufré, on peut envisager, dans l'état actuel de nos connaissances, diverses hypothèses intéressant les interactions de l'organisme, du germe et du médicament.

### 1° ACTION NON SPÉCIFIQUE.

Le médicament, dépourvu de toute spécificité microbienne, sans influence sur le germe agresseur, aurait une action stimulante qui s'exercerait sur l'ensemble de l'appareil défensif et plus particulièrement, sur le système réticulo-endothélial. Mais cette hypothèse est à rejeter car :

a) L'efficacité des organo-soufrés, quoique polyvalente, est cependant élective, aussi bien qualitativement que quantitativement.

b) Le blocage du système réticulo-endothélial ne supprime pas l'effet curatif des azoïques et de la sulfamide dans l'infection streptococcique expérimentale (Levaditi et Vaisman).

### 2° THÉORIES RELATÉES AU COURS DE CE TRAVAIL.

#### I. — *Théorie de l'Ecole de Fourneau.*

Le processus curatif comprend plusieurs temps :

a) Scissure de l'azoïque dans l'organisme et production de para-amino-benzène sulfamide (P.A.B.S.).

b) Action directe de la P.A.B.S. sur le germe qui est intoxiqué et voit sa croissance inhibée (bactériostase).

c) Intervention des moyens naturels de défense de l'organisme, de la phagocytose en particulier. (Cette dernière conception fut ajoutée postérieurement aux deux précédentes.)

Mais si personne ne met actuellement en doute la possibilité de la scissure des azoïques dans l'organisme par voie de réduction et la libération concomitante de la P.A.B.S., par contre, comment cette théorie peut-elle rendre compte de l'action anti-microbienne des sulfoxydes, sulfures et sulfones ?

II. — Les *conceptions de Gley et Girard* peuvent être résumées en deux points :

1) Concentration de l'azoïque sur le corps microbien ;

2) Transformation quinoïde de la molécule engendrant le composé directement actif (Levaditi, Girard, Vaisman).

III. — Le *phénomène de la bactériostase*, s'il n'est pas niable dans certains cas, est loin d'expliquer, à lui seul, le mécanisme de l'activité chimio-thérapique.

Ainsi, les théories basées sur ce phénomène donnent une interprétation incomplète des faits constatés.

IV. — Les deux *conceptions*, celle de *R.-L. Mayer* et celle de *Shaffer*, conférant l'action directe, à un com-

posé provenant de l'oxydation des corps thérapeutiquement actifs, aboutissent à des conclusions presque identiques. La théorie de Shaffer serait cependant plus générale que celle de Mayer et, de plus, elle permettrait de remplacer la méthode expérimentale biologique par une mesure électro-physique. Les théories II, III et IV envisagent surtout l'action du médicament sur le germe.

V. — Par contre, *Levaditi*, tout en admettant l'existence du composé directement actif, attache beaucoup d'importance au rôle de l'organisme.

En effet, pour lui, la médication organo-soufrée agirait *in vivo* sur le germe pathogène par l'intermédiaire de l'organisme dont le rôle consisterait à transformer le médicament, à régler le rythme de son élimination, à entraver la multiplication normale du microbe, à empêcher sa capsulogénèse et à amener sa destruction temporaire ou définitive au moyen de l'appareil phagocytaire. De plus, les organo-soufrés agiraient sur les endotoxines microbiennes. Les analogies entre les facteurs qui assurent la résistance naturelle et ceux qui interviennent dans la guérison médicamenteuse sont telles que ces deux ordres de processus seraient identiques.

VI. — Quant aux vues de *Domagk* et *Bürgers*, elles sont très analogues mais beaucoup moins développées que celles de *Levaditi*.

VII. — Les conceptions de *Jeanneney* et *Castanet* assimilent l'action des organo-soufrés à celles d'un vaccin.

En résumé, avec les différents auteurs qui se sont occupés de la question, on voit que les interactions de l'organisme, du médicament et du germe, loin d'être opposées les unes aux autres, tendent au contraire à être réunies, afin d'expliquer, au mieux, le mécanisme d'action des organo-soufrés.

**Vu :**

LE DOYEN :  
TIFFENEAU.

**Vu :**

LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE :  
GOUGEROT.

*Vu et permis d'imprimer :*

LE RECTEUR DE L'ACADÉMIE DE PARIS,  
ROUSSY.

## BIBLIOGRAPHIE

- BLISS (E.-A.) et LONG (P.-H.). — The activation of « pron-tosil soluble » *in vitro* by reduction with cystéine hydrochloride. (*Bull. Johns. Hopk. Hosp.* Vol. LX, n° 2, février 1937, p. 149-153.)
- BLISS et LONG. — Observations en the mode of action of sulfanilamide. (*The J. L. Am. Med. Assoc.* Vol. 109 n° 19. 6 nov. 1937, p. 1524-1528.)
- BOVET (D.). — Recherches expérimentales dans le domai-ne de la chimiothérapie des infections microbien-nes. (*Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 1937, p. 288-289.)
- BÜRGERS. — *Deutsche med. Woch.* Vol. 64, n° 17, 22 avril 1938, p. 598-601.
- COGGESHALL (L.-T.-C.). — Profilactic and therapeutic effect of sulphonamide compounds in experimental malaria. (*Proc. Soc. Exper. Biol. and Med.*, vol. 38, n° 5, juin 1938, p. 768-773 in *Tropical diseases Bulletin*. Vol. 35, n° 12, déc. 1938, p. 897.)
- COHN (A.). — The effect of sulfanilamide on gonococci. (*A. M. J. Syph. gon. and Ven. dis.* Vol. 22, n° 1, janvier 1938, p. 1-8.)
- COLEBROOK (L.) et KENNY (M.). — Treatment of human puerperal infections and of experimental infec-tions in mice with Prontosil. (*The Lancet* n° 5884, 6 juin 1936, p. 1279-1286.)
- DECOUX. — *Journal Belge d'urologie*, n° 2, avril 1938.
- DOMAGK (G.). — *Deutsche med. Woch.* 1935, 7, 250.
- *Dermatol. Woch.* 1938, 797 (2 juillet).

- *Zeitschrift für Klinische Medizin*. Vol. 132, fascicule 6, p. 786-792.
- Chemotherapie der streptokokken infectionen. (*Kli. Woch.* n° 44, p. 1585-1590.)
- DOS GUPTA (B.-M.) et CHAPRA (R.-N.). — Studies on the action of synthetic drugs on simian malaria sulphonamides derivatives. (*The Ind. medical Gazette*, vol. LXXIII n° 11, novembre 1938, p. 665-667.)
- DUREL (P.). — Action dans la blennorrhagie du para-aminophénysulfamide. (*Presse Médicale* n° 2, 5 janvier 1938, p. 21.)
- FINKELSTONE (H.), SAYLIES, PAYNE (G.-C.) et PATRICK (L.-B.). — The bacteriostatic action of P. aminobenzènesulfonamide upon haemolytic streptococci. (*The Lancet*, n° 5953, 2 octobre 1937, p. 792-796.)
- FOURNEAU, M. et Mme J. TRÉFOUËL, NITTI, BOVET. — Action antistreptococcique des dérivés sulfurés organiques. (*C. R. Acad. Sciences*, 1937, p. 1763.)
- FÜLLER (A.-T.). — Is p.-aminobenzènesulfonamide the active agent in Prontosiltherapy. (*The Lancet* n° 5917, 23 janvier 1937, p. 194-198.)
- GIRARD (A.). — Etat actuel de la question de la chimiothérapie antistreptococcique par les composés sulfamidés. (*Annales médico-chir.*, n° 9, nov. 1938.)
- GLEY (P.). — Action antistreptococcique de certains dérivés sulfurés organiques (*C. R. Acad. des Sciences*, t. 204, n° 25, p. 1907-1908, 1937.)
- GLEY (P.) et GIRARD (A.). — Un nouveau dérivé de la sulfamidochrysoïdine très actif contre l'infection streptococcique. (*Presse méd.* n° 91, 11 nov. 1936, p. 1775.)
- Sur le mécanisme de l'action antistreptococcique de la sulfamido-chrysoïdine. (*Presse Méd.* n° 73, 11 sept. 1937, p. 1291.)

HARVIER. — *Cours de la Faculté de Médecine de Paris* (1938-39), p. 81.

HOARE (E.-D.). — Bactericidal changes induced in human blood and serum by sulphamido-chrysoïdine and sulphanilamide. (*The Lancet* n° 5977, 19 mars 1938, p. 655-659.)

JAMES (G.-V.). — The effect of administration of an acétate on Détoxication and Therapeutic activity of Sulphanil-amide. (*Biochem. Journ.* 33, 1688, 1939.)

JEANNENEY (G.), CASTANET (L.) et CATOR (R.). — *C. R. Soc. Biol.* 1938, n° 20, p. 665. (*Soc. Biol. Bordeaux*, S. 6-4-38). Augmentation du pouvoir hémobactéricide sous l'influence des corps azoïques.

JEANNENEY (G.) et CASTANET (L.). — Action des corps azoïques sur le pouvoir hémobactéricide *in vivo* et *in vitro*. Leur mécanisme antiinfectieux. (*Gaz. hebd. des Sciences méd. de Bordeaux*, p. 51, n° 4, 1939.)

— Traitement des grandes infections par la cata-phylacto-transfusion. (*Monde Méd.* n° 944, décembre 1939, p. 845.)

KELLNER. — *Thèse Paris*, 1936.

LANGLE (J.). — Quelques données récentes sur la chimiothérapie antistreptococcique. (*Le Concours médical*, 10-6-38 p. 659.)

LEVADITI (C.). — Mode d'action des dérivés benzéniques sulfurés dans les infections microbiennes expérimentales. (*Monographie de l'Institut Fournier*, 5.10.37.)

— Activité thérapeutique des dérivés benzéniques sulfurés dans les maladies provoquées par les ultra-virus. (*C. R. Soc. Biol. S.* 19 mars 1938, p. 958.)

— Réflexions sur le passé, le présent et l'avenir de

la chimiothérapie des maladies microbiennes. (*Pres. Méd.* 13-4-38, p. 572.)

— Mode d'action des médicaments sulfurés dans les infections provoquées par le streptocoque, le pneumocoque, le méningocoque, le gonocoque. (*Paris Médical*, 5-5-38.)

— Chimiothérapie de la maladie de Nicolas-Favre expérimentale. (*Soc. Biol. S.* 2-7-38, en C. R. T. CXXVIII, n° 22, 1938, p. 875-77.)

— *Schweizerische Zeitschrift für Allgemeine pathologie und bacteriologie*. Vol. I, fascicule 5, octobre 1938, p. 365.

— La chimiothérapie de la blennorrhagie. (*Deuxième rapport*.)

LEVADITI (C.), BEQUIGNON, REINIÉ. — Affinités tissulaires des azoïques sulfamidés. (*Soc. Biol. S.* du 28-5-38, p. 355.)

LEVADITI (C.), GIRARD (A.), VAISMAN. — Action curative et antiendotoxique de certains dérivés benzéniques non soufrés dans la gonococcie et la méningococcie expérimentale. (*C. R. Soc. Biol. S.* 21-5-38, p. 305.)

LEVADITI (C.) et VAISMAN (A.). — Action curative du HCl de 4 sulfamido- 2-4 diaminoazobenzène et de quelques dérivés similaires dans la streptococcie expérimentale. (*Soc. Biol. S.* 29-6-35. C. R. 1935, n° 24. T. CXIX, p. 945-49.)

— *Presse Méd.* 1935, n° 103, p. 2097.

— La toxiinfection gonococcique expérimentale et son traitement chimiothérapique. (*Presse Méd.* n° 78, 29-9-37, p. 1373.)

— Chimiothérapie antiendotoxique. (*C. R. Acad. Sciences*, 1937, p. 1108, S. 28-11.)

— *C. R. Soc. Biol.* 120, 1937, p. 1077.

- Relation entre l'efficacité thérapeutique antigonococcique expérimentale et le pouvoir microbicide des dérivés benzéniques sulfurée. (*Soc. Biol. S.* 30-4-38, p. 1428.)
  - La chimiothérapie antiendotoxique et son mécanisme. (*Soc. Biol. S.* 11-6-38, p. 463.)
  - Au sujet du mécanisme de l'action thérapeutique des dérivés benzéniques sulfurés dans l'infection streptococcique expérimentale. (*Soc. Biol. S.* 11-6-38, p. 476.)
  - Action antiendotoxique de certains dérivés sulfurés à fonction sulfamide, sulfone, ou sulfoxyde. (*Soc. Biol. S.* 2-7-38, p. 873.)
  - Mécanisme de l'action curative et préventive du HCl de 4' sulfamido-2-4-diaminoazobenzène et d'autres dérivés similaires dans l'infection streptococcique expérimentale. (*Soc. Biol. S.* 14-12-38, C. R. T. 120, n° 39, p. 1077-79.)
- LEVADITI, VAISMAN, Mlle D. KRASSNOFF. — Mécanisme de l'action chimiothérapique des dérivés à base de soufre dans les pneumococcies expérimentales. (*Soc. Biol. S.* 24-5-38, p. 553.)
- Mécanisme de l'action chimiothérapique de certains dérivés soufrés dans les pneumococcies expérimentales. (*Ann. de l'Institut Pasteur*, n° 1, janvier 39, p. 36-80.)
  - Mécanisme de l'activité chimiothérapique de certains dérivés aromatiques sulfurés dans l'infection provoquée par le bacille de Friedländer. (*Bull. Acad. Méd. S.* : 30-5-39. T. 121, n° 20, p. 730.)
- LEVADITI, VAISMAN et REINIÉ (L.). — Chimiothérapie antiendotoxique. (*Ann. de l'Institut Pasteur*, 1938, p. 635.)
- LOCKWOOD (J.-S.). — Studies on mechanism of action of sulfanilamide effect of sulfanilamide in serum and

- blood on hemolytic streptococci *in vitro*. (*J. of Immunology*, 9-38, p. 155, in *The J.A.M. Med. Assoc.* Vol. 111, n° 18, 29 octobre 1938, p. 1696.)
- LOCKWOOD (J.-S.), COBURN, STOKINGER. — Studies of the mechanism of sulfanilamide I. The Bearing of the Character of the lesion on the effectiveness of the Drug. (*The J. Am. Med. Assoc.* Vol. 111, n° 25, 17-12-38, p. 2259-64.)
- LOEWENTHAL (H.). — Combined serum and sulphanilamide in the Treatment of streptococcal infection in mice. (*The Lancet* n° 6022, 28-1-39, p. 197-99.)
- LONG et BLISS et FEINSTONE. — Mode d'action, emploi clinique et manifestations toxiques du sulfanilamide. Nouvelles observations. (*The J. L. Am. Med. Assoc.* Vol. 112, n° 2, 14-1-39, p. 115-121.)
- LUCAS (C.-C.). — Chemotherapy -Outline of Development -Effectiveness of present methods. Trend of recent research. (*Can. Chemistry and proc. Industries.* Vol. XXII, n° 12, 12-38, p. 555-58.)
- Mc. INSTOSH (J.) and WHITBY. — The mode of action of drugs on the sulphonamide group. (*The Lancet* n° 6026, 25-2-39, p. 431-35.)
- MAEGRAITH (B.-G.), VOLLUM (R.-L.). — The Bacteriostatic effects of sulphonamide P. soluseptazine and M and B 693. (*Brit. Med. J.* 12-11-38, p. 985-86.)
- MAYER (R.-L.). — Recherches sur le mécanisme de l'action antistreptococcique de l'aminobenzène sulfamide et de ses dérivés. (*Bull. Acad. Méd.*, p. 727, 1937.)
- *Biol. Méd.* Vol. XXVII. Sup. 1937, p. 45 et suivantes et 74-107.
- Activité de l' $\alpha$  (P. aminophényl-sulfamide)-pyridine dans les infections colibacillaires et streptococciques de la souris. (*Soc. Biol. S. du* 5-11-38, in *C. R. T. CXXIX*, n° 28, 1938, p. 480-83.)

- Essais de chimiothérapie du tétanos. (*Bul. Acad. Méd. S.* 8-11-38, t. 120, n° 32, p. 277.)
- Essai de chimiothérapie du tétanos. Action des sulfamides sur le bacille tétanique pur et sur sa toxine. (*Soc. Biol. S.* 29 avril 1939, p. 1560 et p. 1562-1564.)
- MAYER (R.-L.) et ŒCHSLIN (Ch.). — Sur une nouvelle classe de corps antibactériens : l'acide p-nitrobenzoïque et des esters. (*C. R. Soc. Biol.* 130, 211, 1939, et *Arch. Internat. de Pharmacodynamie et de Thérapie*, 62, 211, 1939.)
- MEERSSEMAN (F.), DUVAL (M.), GRÉGOIRE (J.) et COLLUMBEL. — Etude expérimentale de l'action de quelques dérivés sulfamidés non azoïques sur le streptocoque et le staphylocoque. (*Soc. Méd. Hôp. Lyon*, 18-4-39, in *Lyon Médical*.)
- MEUNIER (P.) et NITTI (F.). — L'action protectrice du p-aminobenzènesulfamide dans les infections streptococciques expérimentales chez le rat carencé en vitamine A. (*Soc. Biol. S.* 26-2-38, p. 688-90.)
- MEYER. — *Quart. Bulle. of Sea View Hosp.* 2, 1937, p. 148.
- MEYER (Fritz). — Mécanisme de la chimiothérapie nouvelle. (*Brit. med. J.* 9-4-38.)
- N... — Progress in chimiothérapie. (*The Lancet* n° 6013, 29-11-38, p. 1245-1246.)
- Mode of action of sulfanilamide. (*The J. Am. med. Associa.* Vol. 111, n° 25, 17-12-38, p. 2304-05.)
- Sulfanilamide and bactériostasis. (*The J. Am. Med. Assoc.* Vol. 111, n° 25, 17-12-38, p. 2306.)
- NITTI. — Chimiothérapie antimicrobienne par les dérivés sulfamidés. (*Cours de thérapeutique de la Faculté de médecine de Paris*, 1937-38.)
- NITTI, BOVET. — La chimiothérapie des infections microbiennes et les nouveaux essais de traitement et de

- prévention des streptococcies. (*Rev. d'Immunologie*, 9-1936, n° 5, p. 460.)
- NITTI (F.), BOVET (D.). — *Deuxième Congrès Internat. de microbiologie* de 1936.
- La coupure de certains azoïques dans l'organisme animal et les phénomènes allergiques provoqués par la sulfamidochrysoïdine. (*Bull. Soc. Chimie biol.* n° 5, mai 1937, p. 837-42.)
- NITTI, BOVET, Mlle DEPIERRE. — Action des dérivés du p-amino-phényl-sulfamide sur le streptocoque hémolytique *in vitro*. (*Soc. Biol.* 9-1-1937, p. 16.)
- OSGOOD (E.-E.). — Culture of human marrow. Studies on the mode of action of sulfanilamide. (*The J. Am. med. Assoc.* Vol. 110, n° 5, 29-1-1938, p. 349 à 356.)
- OSGOOD (E.-E.) et BROWNLEE (I.-E.). — The mode of action of sulfanilamide. (*The J. Am. Med. Assoc.* Vol. 110, n° 21, 21-5-38, p. 1770.)
- ROSENTHAL (S.-M.). — Effet du 1162 sur le pneumocoque *in vitro*. (*Public Health reports*, février 37, n° 7, p. 192-196.)
- Experimental Chemotherapy with sulfanilamide and related Compounds. (*Journ. Am. med. Assoc.* 113, 1710, 1939.)
- ROSENTHAL (S.-M.) et H. BAUER. — Studies on Chemotherapy : X. Colorimetric tests for aromatic hydroxylamines and for further oxidation products of aromatic amines. (*Pub. Health. Rep.* 54, 1880, 1939.)
- SCHULTE (T.-L.). — History of the development of sulfanilamide (Para amino-benzène-sulfonamide). (*Proc. Staff. Meet. Mayo clinic.* 13, 53-60, 26-1-38.)
- SHAFFER. — The mode of action of sulphanilamid. (*Science New-York.* Vol. 89, n° 2320, 16-6-39, p. 547-550.)

SISLEY (P.) et PORCHER (Ch.). — Du sort des matières colorantes dans l'organisme animal. (*C. R. Acad. des Sciences*, 1911, 152, 1062.)

TRÉFOUËL (J. et Mme), NITTI, BOVET. — Chimiothérapie des infections streptococciques par les dérivés du p-(a-phényl sulfamide). (*Ann. Inst. Past.* 1-1937, T. 58, p. 30.)

— Le mode d'action du p-amino-phényl-sulfamide et des dérivés azoïques dans les septicémies streptococciques expérimentales. (*Pres. med.* 5-6-37, n° 45, p. 839.)

— Données expérimentales sur la chimiothérapie des maladies infectieuses. (*Ann. médico-chir.* T. III, 3-38, p. 61-76.)

TRÉFOUËL (J. et Mme), NITTI (F.), BOVET et HAMON. — Rapport entre la vitesse de réduction des matières colorantes azoïques et leurs propriétés thérapeutiques. (*Soc. de Biol.* S. 10-12-38, in *C. R. T. CXXIX* n° 33, 1938, p. 950-952.)

WOLFF et JULIUS. — Mode d'action *in vitro* et *in vivo* du sulfanilamide. (*Bruxelles Médical*, 16-4-38.)

WOLFF. — *Bruxelles Médical*, 25-9-38, p. 1506-13.

## TABLE DES MATIERES

|                                                |     |
|------------------------------------------------|-----|
| Introduction . . . . .                         | 11  |
| Origines du problème . . . . .                 | 13  |
| Théorie de l'Ecole de Fourneau . . . . .       | 17  |
| Théorie de Gley et Girard . . . . .            | 29  |
| Phénomène de Bactériostase . . . . .           | 39  |
| Théories basées sur la bactériostase . . . . . | 51  |
| Théorie de Mayer . . . . .                     | 57  |
| Théorie de Shaffer . . . . .                   | 81  |
| Théorie de Levaditi . . . . .                  | 95  |
| Opinions de Bürgers et Domagk . . . . .        | 117 |
| Théorie de Jeanneney et Castanet . . . . .     | 119 |
| Conclusions . . . . .                          | 127 |
| Bibliographie . . . . .                        | 131 |